



Constant Permeke - Boerengezin met kat, 1927

# MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – **Februari 2025**

## nr. 405



# Inhoudstafel

|                                                                                                                                                                                       |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025 .....</b>                                                                                                                              | <b>3</b> |
| <b>Medische artikels .....</b>                                                                                                                                                        | <b>6</b> |
| Dagelijkse praktijk.....                                                                                                                                                              | 6        |
| Confrontatie van de huisarts met vapende jongeren.....                                                                                                                                | 6        |
| Dagelijkse praktijk: uw diagnose.....                                                                                                                                                 | 10       |
| Een jeukende plek onderaan het schouderblad .....                                                                                                                                     | 10       |
| Antwoord: een jeukende plek onderaan het schouderblad .....                                                                                                                           | 11       |
| Gastro-enterologie .....                                                                                                                                                              | 13       |
| IBS: een status questionis van niet farmacologische aanpak.....                                                                                                                       | 13       |
| Comparative effectiveness of different therapies for Clostridioides difficile infection in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials .... | 30       |
| Infectieziekten .....                                                                                                                                                                 | 32       |
| Koorts van onbekende oorzaak .....                                                                                                                                                    | 32       |
| Groep A-streptokokkeninfectie tijdens de zwangerschap en (mogelijke) complicaties .....                                                                                               | 45       |
| Medische Beeldvorming .....                                                                                                                                                           | 49       |
| De waarde van AI bij detectie van fracturen van de CWK.....                                                                                                                           | 49       |
| Orthopedie .....                                                                                                                                                                      | 53       |
| Osteoporotische wervelinzakkingsfractuur: voorkeursbehandeling ? .....                                                                                                                | 53       |
| Pneumologie.....                                                                                                                                                                      | 57       |
| Relatie van het effect van ICS en het eosinofiëengehalte bij COPD .....                                                                                                               | 57       |
| Bronnen .....                                                                                                                                                                         | 60       |



# Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

## Webinars

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

- 20.02.2025    Titel: Genderdysforie in de puberteit  
                  Sprekers: prof. dr. Patrick Vankrunkelsven & dr. Marleen Finoulst  
                  Moderator: dr. Karel De Koker
- 20.03.2025    Titel: Slaapproblemen: medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak  
                  Spreker: Kristien Coteur, PhD  
                  Moderator: info volgt
- 15.05.2025    Titel: Persoonlijkheidsproblemen binnen de eerste lijn  
                  Spreker: dr. Philip Van Hoof  
                  Moderator: info volgt
- 19.06.2025    Titel: Acute cardiologische beelden  
                  Spreker: info volgt  
                  Moderator: info volgt



## Fysieke nascholingen

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

11.03.2025    Titel: Health Check-Up: een nieuwe dimensie in preventieve zorg  
Sprekers: dr. Suzanne De Grooff & dr. Augusta Darius  
Moderator: dr. Karel De Koker

01.04.2025    Titel: De huisarts als urgentiearts: veel voorkomende urgenties en competenties op de wachtpost  
Sprekers: prof. dr. Jan Verbakel en dr. Chris Van der Mullen  
Moderator: info volgt

13.05.2025    Titel: Labo MCH: update anno 2025  
Spreker: info volgt  
Moderator: info volgt

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**

27.03.2025    Titel: Symptoombestrijding bij palliatieve patiënten  
Sprekers: PANAL & dr. Katharina Lobisch  
Moderator: dr. Veerle Fonteyn

24.04.2025    Titel: Forensische psychiatrische geneeskunde  
Spreker: prof. dr. Cris Dillen  
Moderator: dr. Noël Mortier

22.05.2025    Titel: Samenwerking met de kiné in de de 1<sup>ste</sup> lijn  
Spreker: mevr. Ann Vanbelle  
Moderator: dr. Noël Mortier

26.06.2025    Titel: IA infiltraties: pro's en contra's  
Spreker: dr. Tom De Baere  
Moderator: dr. Jan Walraet



# Medische artikels

## Dagelijkse praktijk

### CONFRONTATIE VAN DE HUISARTS MET VAPENDE JONGEREN

In het afgelopen jaar heeft één op de vijf jongeren van 12-25 jaar een e-sigaret (vape) gebruikt en dus is vaperen op die leeftijd zeker geen uitzondering meer. Als huisarts zal je dan ook steeds vaker adolescenten (of alleen hun ouders) zien die zich zorgen maken of klachten hebben.

Vraag is dan ook welke kennis er over vaperen nuttig is voor huisartsen en hoe deze kennis dan ingezet kan worden tijdens het spreekuur. En nog een stapje verder: kan de huisarts ook een rol spelen buiten het spreekuur?

#### *Wat er vooraf ging:*

- De e-sigaret werd in 2005 op de markt gebracht, oorspronkelijk om rokers te ondersteunen om minder te roken of te stoppen met roken:
  - Het product is inmiddels verder ontwikkeld en op de markt zijn er veel varianten verschenen die speciaal op jongeren gericht zijn.
  - Dit gebeurt met glitter en lampjes, in smaken zoals mojito en suikerspin, met een vorm van nicotine die zacht is in de

keel en razendsnel aankomt in de hersenen, en met een nieuwe naam: de vape.

- Jonge tieners en twintigers raken met deze vapes snel ongemerkt verslaafd aan nicotine.
- Vapes worden door de tabaksindustrie als alternatieve ingang gebruikt, naast tabak, om jongeren aan nicotine verslaafd te krijgen:
  - Dit gebeurt o.a. door met smaakjes, kleurtjes en influencers specifiek te focussen op de jeugd via sociale media.
  - Voor de tabaksindustrie is de jonge doelgroep vooral interessant omdat zo de gebruikers van tabak en nicotine, die hiermee stoppen of komen te sterven, door nieuwe gebruikers vervangen worden.
  - Het is immers zo dat ruim de helft van de mensen die rookt aan de gevolgen hiervan sterft (gemiddeld sterven rokers 10 jaar eerder dan niet-rokers).

#### *Casus:*

Een jongen, 18 jaar oud, bezoekt met zijn moeder het spreekuur van de huisarts omwille van een aanslepende hoest:

- Consultatie:
  - De moeder vraagt op het einde van de raadpleging of het kan meespelen dat de jongen al een aantal maanden vaped.
  - Hij is begonnen na het uitproberen van een vape op het schoolplein.
  - Via internet kocht hij toen zelf een vape en hij kreeg een tweede gratis.
  - Hij kan sindsdien niet meer zonder.
  - Hij zegt af en toe te vaperen, maar het blijkt bij doorvragen te gaan om meerdere momenten iedere dag, net zoals zijn vrienden.

#### *Eén op de 10 jongeren vaped regelmatig:*

- Een peiling uit 2023 van het Trimbuss instituut gaf in deze context de volgende resultaten:
  - 21,7% van de jongeren van 12-25 jaar gaf aan in het afgelopen jaar een vape gebruikt te hebben.



- 10,3% van de jongeren deed dit maandelijks en 2,1% dagelijks.
- In de afgelopen 4 jaar is het aantal vapende jongeren verviervoudigd.
- Het is zorgwekkend dat twee derde van de maandelijks vapende jongeren ook rookt.
- Als er eenmaal sprake is van nicotineverslaving is de overstap van vape naar sigaret immers klein, en nicotine is een van de snelst verslavende middelen.
- Het is dus niet zo dat jongeren vaperen in plaats van roken: vaperen en roken vullen elkaar aan:
  - Het is dus onzin dan te denken dat jongeren beter af zijn met experimenteren met een vape dan met een tabakssigaret.
  - Ze worden vaak blootgesteld aan de schadelijke stoffen van zowel de tabakssigaret als de damp van vaperen.
- Het is nog onduidelijk of de overheidsregelgeving het stijgend vapegebruik kan afbuigen (online verkoopverbod van juni 2023, smaakjesverbod van juni 2024).
- Het is evenmin duidelijk wat het kabinet gaat doen met de in juni 2024 aangenomen motie van de Tweede Kamer om wegwerpvapes te verbieden.

#### *Werking en samenstelling:*

- Volgt hier de opbouw van een vape: deze bestaat uit een batterij, een

verwarmingselement, een e-vloeistofreservoir en een verstuiver:

- E-vloeistof bestaat uit dragerstoffen (vaak glycerine en propyleenglycol), smaaktoevoegingen en in de meeste gevallen nicotine.
- De dragerstoffen leiden tot een hoge fijnstofconcentratie.
- Er zijn sinds januari 2024 slechts 16 smaakstoffen toegestaan.
- Juist tijdens de verhitting van de e-vloeistof kunnen verschillende andere stoffen ontstaan of vrijkomen:
  - Zware metalen zoals lood, kwik, koper, zilver, uranium en cadmium.
  - Verder ook aldehydes (acetaldehyde, formaldehyde, acroleïne) en vluchtige verbindingen (pyreen, benzeen).

#### *Gezondheidseffecten van vaperen:*

- Een vape van 600 pufjes en een nicotineconcentratie van 20 mg/ml levert evenveel nicotine als 2 pakjes sigaretten:
  - Bij een vape is het makkelijk om de ganse dag door pufjes te nemen,, en dat ligt anders dan bij een sigaret, die doorgaans in 1 keer opgerookt wordt.
  - Hierdoor kan de nicotinespiegel hoog worden en kunnen acute vergiftigingsverschijnselen optreden, zoals duizeligheid, misselijkheid, braken en zelfs insulteren.
- Er zijn ook zorgen over het effect van nicotine op het ontwikkelende puberbrein:

- Betreft o.a. een grotere gevoeligheid voor verslavingen.
- Betreft ook invloed op de prefrontale cortex waardoor er concentratiestoornissen en verminderde impulscontrole kunnen ontstaan.
- Er kan ook een toename optreden van mentale stoornissen zoals angst en depressie.
- Ook de zware metalen lood, uranium en cadmium, die vrijkomen bij vaperen en geïnhaleerd worden, worden met onherstelbare veranderingen van (de nog ontwikkelende) hersenen en organen in verband gebracht.
- Er is relatief weinig bekend over langetermijneffecten omdat het product pas sinds ongeveer 20 jaar op grotere schaal gebruikt wordt.
- Conclusies zijn bovendien moeilijk te trekken omdat de e-sigaret zelf op korte tijd sterk geëvolueerd is:
  - Onderzoeken bij dieren en onder e-sigaretgebruikers wijzen op uiteenlopende lichamelijke effecten.
  - Dat gaat van systemische effecten zoals oxidatieve stress en ontstekingen tot effecten op het ademhalings-, nier- en cardiovasculaire systeem.

#### *Signaleren en bespreken van vaperen in de spreekkamer:*



- Voor de huisarts zal vaperen een relatief nieuwe risicofactor zijn voor klachten en ziekten, maar is dus wel degelijk van toenemend belang:
  - Overweeg om vaperen op basis van wat momenteel bekend is, op te nemen in het standaard rijtje risicofactoren.
  - Overweeg, zeker bij jongeren, om er actief naar te vragen als hier aanleiding voor is.
- Immers, huisartsen zijn bij uitstek actief in (individuele) zorggerelateerde preventie:
  - Vraag vooral bij luchtwegklachten actief naar roken van sigaretten en specifiek naar vaperen, zeker bij jonge patiënten.
  - Denk ook aan vaperen bij psychische klachten en concentratie- en geheugenproblemen bij adolescenten en vraag ernaar.
- Gebruik concreet het woord ‘vape’ in de anamnese omdat jongeren de term e-sigaret vaak niet herkennen:
  - Probeer daarnaast het vaperen en de verslaving te kwantificeren.
  - Vraag daarom hoe vaak iemand vapet, met welke nicotineconcentratie en of iemand zonder vaperen kan.
- De huisarts kan, naast deze belangrijke signalerende rol, ook direct uitleg geven over vaperen en de gezondheidsrisico’s hiervan:
  - De laatste wetenschappelijke inzichten kan men terugvinden op de website van het Trimbos.

- Laat de kans om een expliciet stopadvies te geven dan ook niet onbenut.

- Immers voor rokers geldt dat een kort doktersadvies om te stoppen de kans op werkelijk stoppen verdubbelt t.o.v. geen doktersadvies.

#### *Extra hulp bij stoppen:*

- Voor extra hulp kunnen jongvolwassenen verwezen worden naar de website jongvolwassenen: [ikstopnu.nl](http://ikstopnu.nl).
  - De stopapp Quidy is er speciaal voor jongvolwassenen en is gebaseerd op de laatste wetenschappelijke inzichten.
  - Deze kan o.a. een stopper matchen met een leeftijdgenoot die om dezelfde redenen wil stoppen.
- Ook kan de POH-jeugd of -ggz begeleiding bieden, vooral bij meer (psychische of psychosociale) problematiek dan alleen vaperen.
- Overweeg, en dan vooral bij minderjarige gebruikers, om ouders te betrekken in het stopproces: zo kan je ouders adviseren om het boek ‘Stoppen met vaperen – zo help je je kind’ te lezen.
- Intensieve gedragsmatige ondersteuning is aan te raden bij onvoldoende effect van bovenstaande begeleiding of ernstigere vapeverslaving:
  - Over hoe er een specialistisch stoptraject bij vaapegebruik precies

moet ingevuld worden, is er echter nog weinig bekend.

- Ook is de wetenschappelijke kennis over medicamenteuze ondersteuning, bvb. met een middel zoals cytisinicline, onvoldoende om een aanbeveling te doen.
- De niet altijd goed te kwantificeren dagelijkse nicotinedosis is extra lastig.
- De grote variatie in het ontwerp van de vape en e-vloeistof alsmede de gebruiksaanpassingen leiden tot grote verschillen in nicotine-afgifte.

#### *Mogelijkheden buiten de spreekkamer:*

- Er bestaan verschillende mogelijkheden als een huisarts een rol voor zichzelf ziet om vaperen buiten de spreekkamer bespreekbaar te maken:
  - Huisartsen kunnen alzo op middelbare scholen voorlichting geven.
  - Er staat op de website [vaperjouwkeuze.nl](http://vaperjouwkeuze.nl) een goed interactief lespakket dat handvatten en inspiratie geeft.
  - Betreft een pakket dat samengesteld is door middelbareschooldocenten en ervaren artsen.
  - Een docent kan via de site voor een gastles gekoppeld worden aan een lokale arts.
- De informatie en video’s van [artsenslaanalarm.nl](http://artsenslaanalarm.nl) kunnen op het





wachtkamerschermin de huisartsenpraktijk getoond worden:

- Er staan op deze site ook goede tips voor ouders om vaperen te bespreken met hun kind.
- Wachtkamerposters kan men via [vaperenjouwkeuze.nl](http://vaperenjouwkeuze.nl) downloaden.

*Vervolg van de casus:*

- De huisarts legt uit dat het vaperen zeker kan meespelen bij het blijvend hoesten na een infectie van de luchtwegen:
  - De huisarts vraagt toestemming om in een vervolgconsult te kunnen doorpraten over vaperen.
  - Er blijkt in dit gesprek dat er ook milde psychische klachten spelen, en die zijn ontstaan na de scheiding van zijn ouders.
  - De huisarts geeft uitleg over de gezondheidseffecten van vaperen en geeft een expliciet advies om ermee te stoppen.
  - Hierna lijkt de jongen gemotiveerd om te stoppen.
- Er wordt een vervolgspraak in de POH-jeugd gepland omwille van de psychische klachten en hier zal ook het vaperen gemonitord worden.

*Huisarts & Wetenschap oktober 2024 pag. 36-38.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Dagelijkse praktijk: uw diagnose

### EEN JEUKENDE PLEK ONDERAAN HET SCHOUDERBLAD

#### Casus:

Een dame, 51 jaar oud, komt op raadpleging in verband met een sinds circa een half jaar jeukende, niet pijnlijke huidafwijking bij de onderzijde van het rechter schouderblad.

- Anamnese:
  - Omdat de omliggend huid is de zomer donkerder was, was het dan minder opvallend.
  - In de medische voorgeschiedenis valt migraine te noteren waarvoor sumatriptan zo nodig.
  - Patiënte rookt niet en is niet bekend met allergieën, maar ze wil wel van de jeuk af.
- Inspectie van de huid:
  - Er is mediaal infrascapulair rechts een subtiele, onscherp begrensde gehyperpigmenteerde macula te zien van circa 3 x 4 cm.
  - Verder is er geen erytheem, schilfering of verhevenheid te vinden.
  - Miconazolcrème 2 dd (20 mg/g) gaf op proef geen verbetering.
- Differentiaaldiagnose:
  - Tinea versicolor
  - Notalgia paresthetica
  - Gepigmenteerde contactdermatitis

- Maculaire amyloidosis

Het antwoord volgt op de volgende pagina.

*Huisarts & Wetenschap oktober 2024 pag. 32.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## ANTWOORD: EEN JEUKENDE PLEK ONDERAAN HET SCHOUDEBLAD

### *Beschouwing:*

Notalgia paresthetica is het juiste antwoord.

- Patiënte vermoedde (na research online) zelf de diagnose en via teledermatologieconsultatie werd deze diagnose bevestigd:
  - Gaat om een goedaardige klinische diagnose, gekenmerkt door felle jeuk en soms ook pijn.
  - Vaak vind je het letsel unilateraal en infrascapulaire of op de scapula.
  - Gaat gepaard met een roze tot hypergepigmenteerde macula door langdurig krabben.
  - Bij enkelen gaat de grootte tot 10 cm en het is een vervelende aandoening omdat de jeuk zeer hinderlijk kan zijn.
- De etiologie is niet gans duidelijk en de toevoeging paresthetica betekent: door een gevoelsstoornis:
  - Door verhoogde lokale sensorische innervatie of directe zenuwbeknelling lijkt er sprake te zijn van sensibele neuropathie.
  - Er is hiervoor geen bewijs.
- Als een patiënt zich aanbiedt met deze geïsoleerde klacht, dan is verdere diagnosestelling niet noodzakelijk.

- Bij rugklachten of een voorgeschiedenis van wervelbeklemming of een operatie moet men dit wel overwegen.

### *Verder beloop:*

Kan chronisch zijn met remissies en exacerbaties.

### *Behandeling:*

- Deze is moeizaam en lokale middelen hebben vaak matig effect.
- Komt er nog bij dat de crème moeilijk door de patiënt zelf kan aangebracht worden omdat het de bovenrug betreft.
- Bij weinig hinder kunnen jeukstillende crèmes die menthol bevatten, geprobeerd worden:
  - Vaak zijn er echter krachtigere topische middelen nodig.
  - Een corticosteroïd klasse 3 op dagelijkse basis voor 3 weken is een mogelijkheid en nadien 4 dagen per week.
- Men kan bij onvoldoende effect na 1 maand overgaan op topische capsaïcine (week 1: 5 dd, week 2-6: 3 dd):
  - Deze behandeling kan bij enig effect meermaals daags als onderhoudsbehandeling worden verder gezet.

- Capsaïcine is een extract van Spaanse rode peper.
- De werking berust op het verlagen van de gevoeligheid van de cutane nociceptoren voor diverse stimuli (desensibilisatie) door beïnvloeding van de neurotransmitter 'substance P'.
- Er kan bij ernstige gevallen een systemisch medicijn gegeven worden dat effect heeft op de prikkeloverdracht in neuronen, zoals amitriptiline of gabapentine.
- Er wordt in de literatuur ook een behandeling beschreven met botuline-injecties, maar dit is aan de tweede lijn voorbehouden.

### *Differentiaaldiagnose:*

- Tinea versicolor:
  - Hier zijn er vaak meerdere maculae (hypo- of hyperpigmentatie) die scherp begrensd zijn.
  - Ze kunnen samenvloeien en bij tangentiële trekkracht zie je een fijne schilfering.
- Gepigmenteerde contactdermatitis:
  - Is ook wel bekend als 'Riehl melanose'.
  - Gaat om een lokale huidreactie op contactallergenen in cosmeticaproducten.



- Betreft vaak het aangezicht en komt meer voor bij mensen met een donker huidtype.
- Maculaire amyloïdose:
  - Kan op een vergelijkbare locatie voorkomen als notalgia paresthetica in combinatie met jeuk.
  - Typisch hierbij is echter de aanwezigheid van lineaire gehyperpigmenteerde lijnen in een golfjespatroon, en dat ontbreekt bij notalgia paresthetica.

*Huisarts & Wetenschap oktober 2024 pag. 45.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Gastro-enterologie

### IBS: EEN STATUS QUESTIONIS VAN NIET FARMACOLOGISCHE AANPAK

#### Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disorder of gut-brain interaction characterized by abdominal pain and change in the consistency and/or frequency of stools. Pathophysiology mechanisms are thought to be multifactorial involving altered brain-gut axis, increased visceral hypersensitivity, and gut microbial dysbiosis, among others that interact to produce symptoms (fig 1). Symptoms range from mild and intermittent to severe and daily.

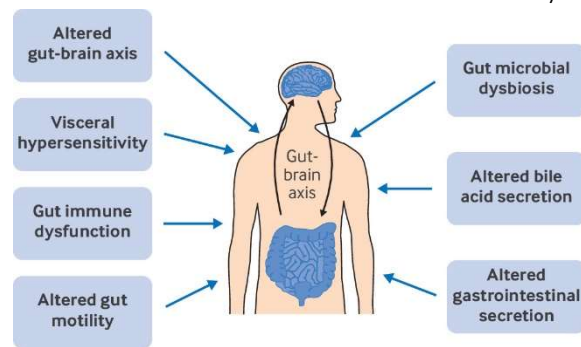


Fig 1 | Pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS) is thought to be multifactorial, involving an interaction among factors including genetic predisposition, altered brain-gut axis,

increased visceral hypersensitivity, increased mucosal permeability, bile acid malabsorption, gut microbial dysbiosis, altered mucosal immune function, and altered motility. The interplay of these alterations culminates in patient symptoms. Adapted from figures from Mayo Clinic Media Library and Dreamstime.com (image ID 113236410 ©Kateryna Kon)

Despite several treatment options and consensus guidelines for the treatment of IBS, patients and providers are challenged by high costs of pharmaceutical treatments and tolerability. Patient interest in non-pharmaceutical treatment is multifactorial, including preferences for more natural treatments and/or perception of greater safety. US based guidelines by the American Gastroenterological Association (AGA) for the pharmacological treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C), which are not within the scope of this article, are available for guidance on available pharmaceutical treatment options. This review

aims to highlight current and emerging non-pharmaceutical treatment options for IBS to aid general practitioners and gastroenterologists in expanding their clinical toolkit for this common disorder. Emerging treatments include novel treatment approaches that are promising but in need of further study. Emerging treatments that are derived from established approaches are discussed within the section; those that are novel are presented separately. International guideline consensus for non-pharmaceutical options, when included, is summarized in table 1.

#### Epidemiology

IBS has a global prevalence of about 4% in adults with female predominance (5.2% in females v 2.9% in males) and declining prevalence with age (5.3% in 18-39 years old v 1.7% in those >65 years old). The Second Asian Consensus and Indian Society of Gastroenterology IBS guidelines report equal sex prevalence. IBS does not increase mortality, but patients experience substantial morbidity with impaired quality of life. In a survey of 1885 patients with IBS, symptoms affected productivity 8.0 days with 1.5 days of missed



| <b>Fiber</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                  | <b>Diet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Probiotics</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Complementary and integrative health*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Brain gut behavioral therapies</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Mind/body movement</b>                                                                            | <b>Fecal microbiota transplant</b>                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| British Society of Gastroenterology 2021 <sup>6</sup>                    | Soluble fiber recommended for global IBS symptoms; avoid insoluble fiber<br>Recommend 3-4 g/day initially and increase gradually<br><i>Strong recommendation; moderate quality of evidence</i>                   | Initial dietary advice should be offered to all patients<br>Strong recommendation; weak quality of evidence<br>Low FODMAP diet recommended as second line dietary treatment for global IBS symptoms and abdominal pain under guidance of a dietitian<br>Weak recommendation; very low quality evidence<br>Gluten-free diet not recommended<br>Weak recommendation; very low quality evidence | May be effective for global IBS symptoms and abdominal pain, but no specific strain or species recommended<br>Recommend trial for up to 12 weeks<br>Weak recommendation; very low quality evidence | Peppermint oil might be effective as initial treatment for global IBS symptoms and abdominal pain<br>Weak recommendation; very low quality evidence                                                                                                                                                                                                                  | Gut directed CBT and gut directed hypnotherapy may be efficacious for global IBS symptoms<br>Strong recommendation; low quality evidence<br>Consider psychological therapies when symptoms have not improved after 12 months of drug treatment<br>Strong recommendation; low quality evidence | Regular exercise recommended as initial treatment<br>Strong recommendation; weak quality of evidence |                                                                                                   |
| American Gastroenterological Association 2020-2022 <sup>7,8</sup>        | Soluble fiber for global IBS symptoms<br>Goal is about 25-35 g/day intake from supplements and food (best practice advice)                                                                                       | Low FODMAP diet is the most evidence based<br>NICE dietary guidance has benefit<br>Screen for disordered eating<br>RCTs show mixed results for gluten-free diet (best practice advice)                                                                                                                                                                                                       | Only recommended in the context of clinical trials                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Should be considered on an individual basis                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                   |
| American College of Gastroenterology 2021 <sup>9</sup>                   | Suggest soluble, but not insoluble, fiber to treat global IBS symptoms<br><i>Strong recommendation; moderate quality of evidence</i>                                                                             | Recommend limited trial of low FODMAP diet to improve global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; very low quality evidence                                                                                                                                                                                                                                                           | Suggest against use for global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; very low quality evidence                                                                                               | Peppermint oil suggested for global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; low quality evidence                                                                                                                                                                                                                                                                 | Suggest gut directed psychotherapies for global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; very low quality evidence                                                                                                                                                                         |                                                                                                      | Recommend against use for global IBS symptoms<br>Strong recommendation; very low quality evidence |
| Joint Consensus of Italian Societies 2023 <sup>10</sup>                  | Recommend soluble but not insoluble, fiber for global IBS symptoms<br>Strong recommendation; low quality evidence                                                                                                | Recommend traditional dietary advice as initial treatment<br>Strong recommendation; very low quality evidence<br>Low FODMAP as second line treatment<br>Conditional recommendation; low quality evidence<br>Gluten-free diet not recommended<br>Strong recommendation; very low quality evidence                                                                                             | Recommend probiotics as a group for global IBS symptoms or abdominal pain<br>Conditional recommendation; low quality evidence                                                                      | Recommend against use of cannabinoid and endocannabinoid modulators<br>Conditional recommendation; low quality evidence<br>Recommend against use of complementary and alternative therapies (although some reasonably good quality evidence exists for specific approaches)<br>Conditional recommendation; low quality evidence                                      | Recommend psychologically directed therapies for global IBS symptoms<br>Strong recommendation; low quality evidence                                                                                                                                                                           |                                                                                                      | Recommend against use<br>Strong recommendation; low quality evidence                              |
| Indian Neurogastroenterology and Motility Association 2023 <sup>11</sup> | Soluble fiber suggested as a laxative but lacks high quality evaluation of efficacy                                                                                                                              | Dietary restriction of FODMAP is useful in a proportion of patients<br>Grade A recommendation<br>Level of evidence: I                                                                                                                                                                                                                                                                        | Probiotics may be helpful, but more studies are needed<br>Grade B recommendation<br>Level of evidence: II-2                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Psychological interventions are useful in those with psychological comorbidity or refractory IBS<br>Grade B recommendation<br>Level of evidence: II-1                                                                                                                                         |                                                                                                      |                                                                                                   |
| Second Asian Consensus 2019 <sup>12</sup>                                |                                                                                                                                                                                                                  | Low FODMAP diet could be helpful<br>Moderate grade evidence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Effectiveness not fully validated<br>Moderate grade evidence                                                                                                                                       | Some complementary and alternative medicine, specifically peppermint oil and Japanese Kampo medicine could be considered effective in treating IBS symptoms<br>Low grade evidence<br>Traditional Chinese medicines including herbal and patent prescriptions could be helpful for some; high quality RCTs are needed to evaluate efficacy<br>Moderate grade evidence | Psychotherapy is possibly useful in tertiary care patients<br>Low grade evidence                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                      |                                                                                                   |
| Canadian Association of Gastroenterology 2019 <sup>13</sup>              | Recommend psyllium supplementation for IBS symptoms<br><i>Strong recommendation; moderate quality evidence</i><br>Suggest against wheat bran supplementation<br>Conditional recommendation; low quality evidence | Low FODMAP diet suggested to reduce IBS symptoms<br>Suggest against gluten-free diet<br>Conditional Recommendation; very low quality evidence                                                                                                                                                                                                                                                | Suggest probiotics for global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; low quality evidence                                                                                                     | Suggest against herbal remedies<br>Conditional recommendation; very low quality evidence<br>Recommend against offering acupuncture for global IBS symptoms<br>Strong recommendation; very low quality evidence<br>Suggest peppermint oil for global IBS symptoms<br>Conditional recommendation; low quality evidence                                                 | Suggest CBT and suggest hypnotherapy for global IBS symptoms<br>Both conditional recommendations; very low quality evidence                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                                                                   |

\*Includes peppermint oil and cannabis.

CBT=cognitive behavioral therapy; FODMAP=fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; IBS=irritable bowel syndrome; NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence; RCT=randomized controlled trial.





**Table 2 | Diet guidelines**

|                   | <b>Single food elimination diet*</b>                                                         | <b>Mediterranean diet</b>                                                                                                                                                                                                                                             | <b>NICE diet</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Low FODMAP diet</b>                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principle         | Elimination of specific non-tolerated food from diet                                         | Diet based on traditional foods consumed in Mediterranean countries shown to have multiple health benefits <sup>23</sup>                                                                                                                                              | Holistic approach to reduce potential symptom triggers or exacerbating factors and to modify eating behavior                                                                                                                                | Minimized intake of high FODMAP foods that are poorly digested, osmotically active, or highly fermented that can lead to symptoms<br>Three phase diet with elimination, reintroduction, and personalization phases |
| Included/excluded | Focused exclusion of food items (eg, high lactose containing foods in the lactose-free diet) | Increased consumption of fruit, vegetables, whole grains, legumes, nuts, seeds, and heart healthy fats (olive and avocado; omega 3 from fish)<br>Decreased consumption of red meats, processed foods, high sugar foods, and refined foods, and limited alcohol intake | Avoidance of foods rich in resistant starch, insoluble fiber, and sorbitol, carbonated drinks, alcohol, caffeine<br>Limit fresh fruit to three servings/day<br>Emphasis on fluid intake<br>Eating habits: regular eating times, slow intake | Elimination of specific foods from high FODMAP groups: fructose, lactose, fructans, galactans, and polyols                                                                                                         |
| Advantages        | Less stringent to follow                                                                     | Less restrictive, healthier relationship with food, and other cardiovascular health benefits                                                                                                                                                                          | Healthier relationship with food<br>Less stringent                                                                                                                                                                                          | Robust evidence to support use                                                                                                                                                                                     |
| Disadvantages     | Only applicable in patients with specific food triggers                                      | Less evidence specific to IBS                                                                                                                                                                                                                                         | Can result in decreased fiber intake and deficiencies in micronutrients over time                                                                                                                                                           | Can result in decreased fiber intake and deficiencies in micronutrients, especially if left in elimination phase                                                                                                   |

\*Lactose-free and gluten-free diets.

FODMAP=fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; IBS=irritable bowel syndrome.



**Table 3 | Studies related to low FODMAP diet**

| Authors/study name                   | Design                                     | Characteristics                          | Comparison                                                                                                                                                               | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Limitations/comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Elimination phase</b>             |                                            |                                          |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Eswaran SL, et al 2016 <sup>36</sup> | RCT                                        | 84 patients with IBS-D                   | Low FODMAP diet versus modified NICE diet                                                                                                                                | Response at four weeks: No significant difference in proportion of patients who responded to treatment and used adequate relief (52% v 41%; P=0.31)<br>No difference in composite endpoint of both $\geq 30\%$ reduction in mean daily pain score and decrease in mean daily Bristol stool form of $\geq 1$ compared with baseline (P=0.13) | Low FODMAP group had more: Abdominal pain responders (51% v 23%, P=0.008); reduction in average daily scores for abdominal pain, bloating, consistency, frequency, and urgency; improvements in health related quality of life, anxiety, and impairment of activities (post hoc analysis) <sup>36</sup><br>Deficiencies in micronutrients <sup>37</sup> : decrease in riboflavin from baseline adjusting for energy and nutrient intake (low FODMAP) Below recommended intakes of thiamine and iron (low FODMAP) and calcium and copper (modified NICE diet) |
| Black CJ, et al 2022 <sup>38</sup>   | Systematic review and meta-analysis        | 13 RCTs<br>994 patients                  | Low FODMAP versus habitual diet                                                                                                                                          | Relative risk of symptoms not improving 0.67 (95% CI 0.48 to 0.91); P=0.99<br>Superior to all other interventions (including British Dietetic Association/NICE diets)                                                                                                                                                                       | Tertiary or secondary care centers with support from registered dietitian                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Carbone F, et al 2022 <sup>39</sup>  | RCT                                        | 459 patients in primary care             | Low FODMAP diet versus antispasmodics                                                                                                                                    | Response at eight weeks: 71% in diet group (155/218) v 61% in antispasmodic group (133/217); P=0.03                                                                                                                                                                                                                                         | Difference observed at four weeks, which continued to week 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nybacka S, et al 2024 <sup>40</sup>  | Single center, single blind, three arm RCT | 294 patients with moderate to severe IBS | Low FODMAP diet+NICE guidance (n=96) versus fiber optimized low carbohydrate diet (n=97) versus optimized medical treatment (n=101)                                      | Response at four weeks: 76% of the low FODMAP group, 71% of the low carbohydrate group, and 58% of the optimized medical treatment group had reduction of $>50$ points on the IBS-SSS compared with baseline; significant between group differences (P=0.023)                                                                               | Adherence: 95% of the low FODMAP group, 92% of the low carbohydrate group, and 90% of the optimized medical treatment group completed the trial<br>No serious adverse events<br>5% of the optimized medical treatment group terminated early owing to side effects<br>Two patients in each group discontinued owing to adverse events                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Reintroduction phase</b>          |                                            |                                          |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Harvie RM, et al 2017 <sup>41</sup>  | Randomized crossover trial                 | 50 patients with IBS                     | Group I: Elimination phase for three months, with reintroduction at three months<br>Group II: Control for three months, with elimination phase beginning at three months | At three months:<br>Group I v II: Reduction in IBS-SSS (275.6 (SD 63.6) to 128.8 (82.5) v 246.8 (71.1) to 203.6 (70.1); P<0.0002); increases in quality of life (68.5 (18.0) to 83 (13.4) v 72.9 (12.8) to 73.3 (14.4); P<0.0001); reduced IBS-SSS sustained at six months in group I                                                       | Fiber intake decreased during elimination but returned to normal after reintroduction                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Response prediction</b>           |                                            |                                          |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Eswaran S, et al 2017 <sup>37</sup>  | Prospective cohort                         | 38 patients with IBS                     | Four weeks of low FODMAP diet<br>Prediction using baseline hydrogen breath test                                                                                          | 55% of patients met the primary outcome ( $>30\%$ improvement in bloating): AUC 0.69 (95% CI 0.51 to 0.86); P<0.05<br>Cut-off for hydrogen level 8 ppm: sensitivity 66.7%, specificity 82.4%                                                                                                                                                | Significantly more patients who responded had baseline hydrogen levels $>8$ ppm versus patients who did not respond (66% v 17%, P<0.05)<br>Baseline spot hydrogen level in patients who responded versus patients who did not respond: 9.5 (95% CI 3.3 to 17.3) v 4.5 (3.3 to 6.3); P<0.05                                                                                                                                                                                                                                                                   |

AUC=area under the curve; CI=confidence interval; FODMAP=fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; IBS=irritable bowel syndrome; IBS-D=irritable bowel syndrome with diarrhea; IBS-SSS=irritable bowel syndrome symptom severity scale; NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence; ppm=parts per million; RCT=randomized controlled trial; SD=standard deviation.





school or work per month. In exchange for one month of relief from IBS, more than half of patients surveyed would give up caffeine or alcohol, 40% would give up sex, 24.5% would give up cell phones, and 21.5% would give up the internet for one month. Another study found that IBS patients would sacrifice 10-15 years of life expectancy for an immediate cure.

A study of direct (eg, healthcare professional consultations) and indirect (eg, absenteeism, presenteeism, and productivity loss due to unpaid labor) costs found quarterly mean total costs per patient of \$2444 (£1907; €2262), with indirect costs (\$1525) greater than direct ones (\$909). Mental healthcare visits made up a greater portion of direct care costs than gastroenterology visits. Health economics studies suggest that from a payor and utilization standpoint, targeting global symptoms with non-pharmaceutical options such as diet and cognitive behavioral therapy (CBT), as well as neuromodulators is more cost effective with similar health outcomes, largely because of prescription drug costs. From a patient perspective, insurance covered drug options are more cost effective owing to lack of reimbursement and out of pocket costs for many non-pharmaceutical options. Short and long term costs, including accounting for treatment durability, need to be considered when choosing a treatment plan.

## Diet

Dietary management of IBS is important to patients and providers. Fiber, in dietary and supplement form, is a mainstay of treatment for IBS and is recommended in multiple guidelines as front line therapy for global symptom improvement as defined by the FDA as a primary outcome of IBS therapeutics (includes overall wellbeing and symptom severity). A survey found that more than 80% of IBS patients reported food related symptoms, with greater numbers of culprit foods reported in patients with more severe IBS. Therefore, restrictive or elimination diets are often tried. These diets range from specific food restrictions (eg, lactose free or gluten free diets), to larger dietary shifts such as the Mediterranean diet, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dietary guidance, or a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP) diet. In a survey of >1500 gastroenterologists, roughly 60% reported that patients link food with symptoms, and most utilized a trial and error approach or lactose/gluten-free diets. Fewer used the low FODMAP diet, often because of the lack of registered dietitian with suitable expertise. Although many variations of elimination and restrictive diets exist, this review is limited to diets recommended by guidelines and those with evidence in IBS treatment (table 2).

## Fiber:

Dietary fibers are a variety of non-digestible plant based carbohydrates that are not absorbed by the small intestine and differentially impact the digestive system depending on interaction with colonic microbiota. Insoluble fibers are found in peelings of fruits and vegetables, seed, whole grains, and wheat bran; they increase stool bulk while stimulating colonic motility and mucus production. This can contribute to common IBS symptoms such as bloating and abdominal discomfort. Soluble fiber is found in psyllium (synonymous with ispaghula husk), corn fiber, calcium polycarbophil, methylcellulose, oat bran, and the flesh of fruits and vegetables. Soluble fiber mixes with and holds water in the intestine, and can be categorized into viscous or non-viscous, short or long chain carbohydrates, and highly or minimally fermentable types. Short chained and highly fermentable fibers (eg, oligosaccharides) can trigger IBS symptoms through bacterial byproducts, but might also have beneficial effects as prebiotics. Soluble fiber comes in many forms including powder, gummies, wafers, and capsules to improve palatability. All forms might have sugar, artificial sweeteners, and/or fillers that can contribute to bloating and osmotic diarrhea.

The most often recommended soluble fiber for IBS is psyllium, which is viscous and minimally



fermentable. Psyllium holds water in the lumen of the intestine and improves colonic transit without worsening IBS symptoms, especially in those with IBS-C. Psyllium might benefit patients with IBS-D because of its viscosity, as its gel-forming nature may add bulk to stools and reduce urgency. A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials (RCTs) involving 906 IBS patients found a significant benefit of fiber in global symptoms of IBS (RR=0.86; 95% CI 0.80 to 0.94, NNT=10; 95% confidence interval (CI) 6 to 33), though the benefit was only seen in soluble fiber (RR=0.83; 95% CI 0.73 to 0.94, NNT=7; 95% CI 4 to 25) and not with bran (insoluble fiber) (RR=0.90; 95% CI 0.79 to 1.03). A more recent network meta-analysis of psyllium that included five RCTs and excluded two positive studies, however, found no benefit of psyllium over placebo (relative risk of failure to achieve global improvement 0.77 (0.58-1.02)), although only one of the included studies was considered low risk of bias. In a double-blind crossover trial, addition of dietary fibers did not alter symptom response in patients with IBS treated with the low FODMAP diet but did augment stool bulk and normalize low stool water content and slow transit.

On the basis of this evidence, most international guidelines recommend soluble but not insoluble fiber for the treatment of global IBS symptoms. The AGA suggests a fiber intake of about 25 to 35 grams per day with slow increase to help

prevent gas and bloating. Exceeding this goal is unlikely to improve and might worsen IBS symptoms.

#### *Kiwifruit:*

Interest in both green and golden kiwifruit has arisen over the past few years from studies exploring the use of kiwifruit for the treatment of IBS-C. The first RCT compared two green kiwifruits per day with placebo capsules in IBS-C and healthy controls and found statistically significant decreases in colon transit time and increases in defecation frequency but no impact on pain. A more recent international multicenter RCT randomized healthy controls (n=63), patients with functional constipation (n=60), and patients with IBS-C (n=61) to consume two green kiwifruits or psyllium (7.5 g) daily. Kiwifruit consumption was associated with a significant increase in weekly bowel movements (P=0.0003) and reduced gastrointestinal discomfort (P< 0.0001).

Although evidence to support the use of kiwifruit as a treatment modality is limited given the small sample sizes, it is an encouraging example of dietetics, using food as therapy. The intervention is relatively safe and accessible, but it is important to note that some people might be allergic to kiwifruit or develop an oral allergy syndrome owing to cross-reaction in those allergic to birch tree pollen. Individuals with latex allergy might be more likely to have an allergy to kiwifruit.

#### *NICE dietary guidance:*

Dietary recommendations by NICE were first released in 2008 and updated in 2017, focusing on optimizing eating habits and lifestyle changes. NICE guidance is less restrictive compared with many other dietary recommendations for IBS and includes many suggestions for behaviors such as having regular meals, taking time to eat, avoiding missing meals, and getting adequate exercise and relaxation, in addition to dietary changes/restrictions (table 2). NICE guidance recommends the low FODMAP diet if symptoms do not improve.

#### *Mediterranean diet:*

The traditional diet consumed in Mediterranean countries emphasizes minimally processed, plant based foods, nuts and healthy fats, and limited amounts of red meat and refined grains. Previous research has shown a reduced prevalence of disorder of gut-brain interaction in children and adolescents more adherent to a Mediterranean diet, but had not studied impact on existing IBS symptoms. A six week unblinded RCT of a Mediterranean diet (n=29) versus habitual diet (n=30) found that a greater proportion of people in the Mediterranean diet group had reduced gastrointestinal symptoms (24/29, 83% v 11/30, 37%, P<0.001), as well as improved depression scores. No differences were seen between groups in FODMAP intake at week six, gastrointestinal adverse events, or microbiome parameters. A cross-sectional,



retrospective analysis of 106 patients with IBS and 109 healthy controls found that adherence to a Mediterranean diet was not associated with improved overall IBS symptoms, though certain pro- and anti-Mediterranean diet foods (table 2) were associated with more symptoms. This diet has many overall benefits but needs more evidence for use specifically in IBS.

#### *Low FODMAP diet:*

The low FODMAP diet was first reported in a hypothesis paper in 2005, suggesting that reduction of certain fermentable short chain carbohydrates could improve symptoms of IBS by decreasing distention of the intestinal wall and reducing osmotically active compounds, thereby decreasing pain and diarrhea, respectively. Other research has highlighted the potential of high FODMAP foods, in susceptible individuals, to alter the microbiome, increase lipopolysaccharides that disrupt and cross the intestinal epithelial barrier, and subsequently activate mast cells, causing pain and diarrhea. The low FODMAP diet is delivered in three phases: elimination, reintroduction, and personalization.

The low FODMAP diet has been studied extensively as summarized in table 3. An older RCT comparing the low FODMAP with the modified NICE diet (mNICE) in IBS-D patients found no statistically significant difference in primary outcomes of adequate relief or composite outcome of pain and bowel movement changes. In secondary outcomes, the

low FODMAP diet group had more abdominal pain responders and lower pain, bloating, consistency, and urgency scores. Post hoc analyses showed greater improvements in health related quality of life, anxiety, and activity impairment. A 2022 systematic review of 13 RCTs showed superiority of low FODMAP diet to habitual diet and all other dietary interventions. In primary care, an RCT showed superiority of the low FODMAP diet over antispasmodics as early as four weeks with results continuing at 16 week follow-up. A single center, single-blind, three-arm RCT with 294 patients showed a higher proportion of those following four weeks of low FODMAP diet and NICE guidance achieved symptom improvement by IBS-SSS (irritable bowel syndrome symptom severity scale) over baseline compared with fiber optimized diet or optimized medical management. Adherence was over 90% in all groups with limited adverse events.

Most low FODMAP diet studies have only assessed the elimination phase of the three phase treatment. One randomized crossover trial of 50 IBS patients showed that the elimination phase led to reduced symptom severity and improved quality of life which was sustained through re-introduction.

Restrictive diets carry risks of dietary deficiencies over time. In the low FODMAP diet, studies have shown fiber intake decreases during elimination but normalized after re-introduction. Post-hoc analysis of RCT data

found both low FODMAP and mNICE diets resulted in decreased caloric intake, fewer daily meals, and fewer daily carbohydrates consumed. Patients on the low FODMAP diet had a decline in several micronutrients, but only riboflavin remained significantly decreased after correcting for calorie-adjusted nutrient intake. Fewer patients on the low FODMAP diet met the recommended intakes for thiamine and iron, and fewer in the mNICE met recommended intakes for calcium and copper. Micronutrient deficiencies are more likely with longer time in the elimination phase, emphasizing the importance of a three-phase approach.

The recent AGA Clinical Practice Update on the use of diet for IBS highlighted the importance of the three phases of the low FODMAP diet. The elimination phase is intended to last four to six weeks and might be considered a diagnostic test to determine if and how much FODMAPs contribute to an individual's symptoms. If there is no improvement, then the prior diet should be resumed and other treatment options explored. Patients who respond to the elimination phase then enter the second, reintroduction, phase, during which foods from different high FODMAP groups are slowly added back to identify specific triggers. Careful monitoring of symptoms during this phase allows for development of the final, personalization phase where patients continue an individualized diet that maximizes diet variety and minimizes triggers. The guideline takes special care to recommend screening patients



who are being considered for any elimination diet for eating disorders or disordered eating given the potential harm in this population. The rising awareness of avoidant restrictive food intake disorder (ARFID) has highlighted that disordered eating is a spectrum, and what begins as food restriction to avoid symptoms might lead to mealtime anxiety or full blown eating disorders.

Given the costs (specialized foods, registered dietitian visits) and potential risks (micronutrient deficiencies, disordered eating) of a low FODMAP diet, researchers have sought to assess who is most likely to respond using baseline breath testing. A prospective cohort study using baseline hydrogen breath testing found an area under the curve for predicting low FODMAP diet response of 0.692 (95% CI 0.51 to 0.86,  $P < 0.05$ ) using a cutoff hydrogen level of 8 parts per million (sensitivity 66.7%, specificity 82.4). Studies utilizing other lactose or fructose intolerance breath testing are lower quality with unclear utility in IBS. Breath testing is not recommended by any guidelines for the prediction of response to the low FODMAP diet.

International guidelines generally support use of the low FODMAP diet with guidance from a registered dietitian, differing only in positioning of therapy (table 1). Further studies are needed to predict who will respond to dietary intervention.

## Dietary and herbal supplements

### *Glutamine:*

The essential amino acid L-glutamine, thought to help maintain intestinal integrity, was studied in an eight week, double-blind, randomized, placebo controlled trial of 54 patients with post-infectious IBS. Symptom improvement by IBS-SSS was seen in 43/54 (79.6%) patients in the glutamine group and 3/52 (5.8%) of placebo (RR 63.8 95% CI 16.7 to 244.0;  $P < 0.0001$ ) with reduction in all secondary endpoints, including intestinal permeability, in the glutamine arm with no serious adverse events.

A RCT of 50 IBS patients from two gastroenterology clinics found that patients on low FODMAP diet plus 15 g/day of glutamine had statistically significant changes with improvement in IBS-SSS, satisfaction with bowel habits, and less interference with community function compared with low FODMAP diet alone. Glutamine requires further study but might have an adjunctive role in certain patients.

### *Vitamin D:*

Vitamin D is a fat soluble vitamin with a primary role in the regulation of intestinal calcium/phosphate absorption and bone remodeling. The utility of vitamin D in IBS is mixed. Low vitamin D concentrations have been linked to increased intestinal permeability, alterations of the microbiome, inflammation, mood disorders, and reduced quality of life and deficiency has been associated with more severe IBS symptoms. An RCT of 116 patients

comparing vitamin D supplementation with placebo showed improvements in IBS-SSS, IBS-QOL (Quality Of Life questionnaire), and total symptom scores ( $P < 0.05$ ) in patients receiving vitamin D. Another RCT of 74 people with IBS and vitamin D deficiency/insufficiency comparing vitamin D weekly versus placebo found significant improvements in IBS-SSS, and decrease in interleukin-6 values ( $P < 0.01$  and  $P = 0.02$ , respectively). However, two systematic reviews and meta-analyses from 2022 – one with four RCTs ( $n = 335$ )<sup>53</sup> and the other with six RCTs ( $n = 616$ )<sup>54</sup>—came to different conclusions. The first found that vitamin D is statistically significantly superior to placebo for the treatment of IBS and the second that it was associated with improvement in IBS-QOL but not IBS-SSS. Excess vitamin D supplementation can cause acute hypercalciuria and hypercalcemia, and chronic intoxication might lead to nephrocalcinosis, pain, and bone demineralization. Given the potential risks and conflicting results in trials, vitamin D supplementation can be considered for short term trial treatment with careful monitoring for toxicities.

## Microbiome based therapeutics

### *Prebiotics and probiotics:*

Interest in manipulation of the gastrointestinal microbiome for the purposes of health date back more than a century and included concepts such as “intestinal auto-intoxication”



which was thought to drive aging and illness. As alterations in the microbiome became linked to IBS, studies of probiotics for treatment increased and use became more common. IBS, like many conditions, has broad patterns of microbial changes rather than a single microbiome signature, making hopes for precise, sustained microbiome manipulation to treat IBS an ongoing, unmet challenge and an area of active research.

#### *Probiotics:*

Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. A systematic review and meta-analysis of 53 RCTs (n=5545) found that probiotics had beneficial effects on global IBS symptoms and abdominal pain. It was not possible, however, to conclude which species, strains, or combinations of probiotics to recommend. The 2020 AGA guideline for probiotic use across gastrointestinal disorders reviewed 76 RCTs with 44 different probiotic strains or combinations used to treat IBS. It found statistically significant heterogeneity in study design, outcome, and probiotics used, and evidence for publication bias, leading to no recommendation for clinical use of probiotics in children and adults with IBS outside of clinical trials. The authors suggested stopping probiotics use owing to cost and limited evidence to suggest lack of harm. Although the US based AGA and ACG guidelines for treatment of IBS do not recommend probiotics, the British Society of

Gastroenterology (BSG) guidelines for the treatment of IBS acknowledge evidence limitations but advise interested patients to pursue a time limited trial (12 weeks) and discontinue if no improvement (weak recommendation, very low quality of evidence) (table 1).

#### *Prebiotics:*

Prebiotics are substrates selectively used by host microorganisms to confer health benefits. A systematic review and meta-analysis of 11 RCTs (n=729) found no differences in overall responders, severity of abdominal pain, bloating and flatulence, quality of life, or adverse events. The roles of prebiotics and probiotics in IBS is currently unclear.

#### *Fecal microbiota transplant (FMT):*

Given its success in microbiome restoration after infection with *Clostridium difficile*, FMT has been explored as a way of improving dysbiosis in IBS patients. A systematic review and meta-analysis of eight RCTs (n=472) found no statistically significant difference between the FMT and control groups for IBS symptom severity at any time point and that positive effects wear off over time with low success rates with attempted re-administration. A systemic review, pairwise meta-analysis and network meta-analysis of seven RCTs (n=470) showed no advantage of FMT over placebo in pooled analyses but found FMT via duodenoscope and nasojejunal tube were superior to placebo in

subgroup analyses. The original efficacy study used a superdonor (a donor whose stool results in significantly more successful FMT outcomes than other donors) and suggested that this plays a more important role in FMT for IBS than in FMT for recurrent *C difficile* infection. Studies have shown that antibiotic pretreatment significantly reduces the engraftment of the FMT in patients with IBS-D and that patients with more severe IBS had greater response rates compared with those who have moderate IBS in a post-hoc analysis of a prior randomized trial of FMT v placebo.

From a safety standpoint, a review of more than 1000 patients who received FMT for *C. difficile* infections found the incidences of serious adverse events including death and infection to be 3.5% and 2.5%, respectively. A 2019 FDA safety alert reported two cases of invasive extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in patients receiving FMT; one case, in a neutropenic patient post-bone marrow transplant, was fatal. FMT was also linked to seven cases of Shiga toxin-producing *E coli*, which were undetected despite screening. Recommended screening protocols for FMT donors are rigorous, involving questionnaires of general health and habits as well as extensive stool testing.

FMT has not shown statistically significant benefit in IBS and carries risk of serious adverse events including infection. Multiple international guidelines currently do not recommend FMT for





IBS treatment (table 1). However, given patient interest and the role of dysbiosis in IBS, this remains an area of study as advancements in oral microbiome therapeutics progress.

## Brain-gut behavior interventions

### *Brain-gut behavior therapies:*

Brain-gut behavior therapies (BGBTs) include classes of therapeutic approaches that incorporate techniques that directly target modifiable psychosocial and physiological processes that dysregulate the brain-gut axis (fig 2). Cognitive behavioral therapy (CBT) and gut directed hypnotherapy (GDH) are the most evidence based BGBTs for IBS, both with durable treatment response after therapy completion. Other emerging approaches include self-management training, mindfulness based stress reduction, psychodynamic-interpersonal therapy, and emotional awareness and processing approaches. Factors such as anxiety and depression, learned behaviors and early life adversity have been shown to impact stress sensitivity, which can disrupt brain-gut processing and negatively impact gastrointestinal related pain pathways, visceral hypersensitivity, and gastrointestinal motility. When IBS symptoms become severe, this increases disease burden and hinders health related quality of life. Brain-gut behavior therapies can address coping deficits, reduce arousal, and improve self-regulation. These approaches are particularly effective when

integrated in gastroenterology practice settings and administered by mental health professionals specifically trained in psychogastroenterology. ACG guidelines conditionally recommend that BGBTs can be used to treat global IBS symptoms for patients who do not have severe psychiatric comorbidities but this is based on low quality evidence.

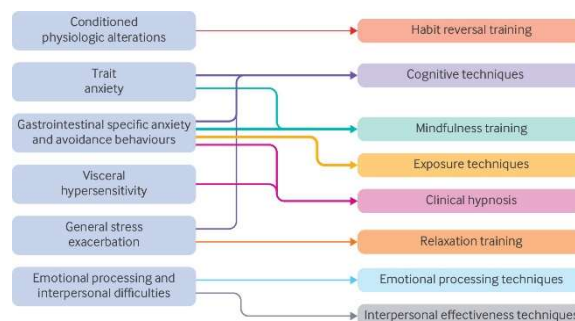


Fig. 2: Conceptual model of why and for whom brain-gut behavior therapies best work on the basis of hypothesized targets. Thicker lines represent greater evidence supporting target engagement for a technique. Adapted from Burton Murray H, Ljótsson B. Future of brain-gut behavior therapies: mediators and moderators *Gastroenterol Clin N Am* 2022;51:723-39

Cognitive behavioral therapy is a skills based approach that aims to target cognitive, affective, and behavioral processes, which trigger and/or exacerbate IBS symptoms. Skills training can incorporate a combination of relaxation

strategies, cognitive restructuring, problem solving/emotion focused coping skills, exposure, and behavioral changes. Contextually based CBT approaches, such as acceptance and commitment therapy (ACT), are emerging BGBTs that incorporate techniques that target psychological flexibility and enhance behaviors that align with a patient's values. One quasi-experimental study of ACT showed improvement in depression and psychological capital in IBS patients. Gut directed hypnosis, delivered over a set series of spaced sessions, involves a deep state of relaxation and focused attention that increases receptivity to suggestion. A recent systematic review and network meta-analysis of 41 RCTs (n=4072) found CBT (self-administered, minimal contact, or face to face) and GDH to be the most efficacious of several psychological therapies. In patients with refractory symptoms, CBT and GDH were more efficacious on a pooled relative risk of remaining symptomatic than education, support, or routine care controls in regard to their effect on IBS symptoms, but no single form of psychotherapy was superior to another.

Self-management training programs target self-efficacy and have been shown to have a positive impact on IBS health outcomes. For example, a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs (n=886) demonstrated that compared with controls guided self-help interventions (GSH) for IBS had a medium effect size for the decrease in IBS symptom severity (SMD=0.72; 95% CI 0.34 to 1.08) and a large effect size for the increase in



patient's quality of life (SMD=0.84; 95% CI 0.46 to 1.22). Similarly, a systematic review of minimal contact psychological treatments for symptom management of IBS found that minimal contact interventions reduced IBS symptom severity and improved quality of life. Mindfulness, a therapeutic technique involving conscious, judgment-free awareness of the present moment, has been shown to reduce IBS symptom severity and improve stress related outcomes in an RCT. Psychodynamic-interpersonal therapy approaches aim to improve interpersonal functioning through the development of a collaborative patient-provider relationship and have been shown to be effective in improving IBS symptoms (such as diarrhea and intermittent abdominal pain) in an RCT. Other emerging emotion focused interventions include emotional awareness training, which in RCT alongside symptom oriented medical treatment, was more effective at reducing abdominal pain in patients with IBS as compared with medical treatment alone. Another RCT showed that written expressive disclosure, involving four brief writing sessions about deep thoughts and feelings about IBS, improved pain self-efficacy and reduced healthcare utilization compared with controls. Similarly, a RCT of a brief, emotional awareness and expression therapy intervention that targeted emotional avoidance in patients with a history of trauma and emotional conflicts, reduced IBS symptom severity and improved quality of life in patients with IBS. Other

emerging transdiagnostic approaches that target emotional dysregulation from a CBT approach, including the Unified Protocol for Emotional Disorders, have been adapted for IBS, demonstrating a statistically significant decrease in depression, anxiety, stress, and gastrointestinal symptoms and statistically significant improvements in emotion regulation among patients with IBS, although larger RCTs are needed to confirm these findings.

Despite robust evidence of benefit, widespread adoption of BGBTs has been limited by access, cost, provider expertise, time required, and patient related factors (eg, stigma). Traditionally, CBT is administered face to face in an individualized or group format, but advances in technology have allowed for development of minimal contact or self-administered delivery. This has prompted studies exploring alternative delivery mechanisms including in group sessions or in digital delivery. RCTs have shown benefit for group CBT compared with waitlist controls in drug refractory IBS, and both group and individually nurse administered GDH were effective at improving IBS symptoms, psychological symptoms, and quality of life for patients with IBS.

### **Digital delivery of psychologically based therapies**

Digital therapeutics, which allow self-administration of therapeutic tools have been developed to increase access for BGBTs. Mahana IBS, an unguided web based CBT program which

is no longer available, was the first FDA cleared digital therapeutic for IBS, and demonstrated promise for improving IBS symptom severity as well as psychological factors in pilot trials. A subsequent multicenter RCT showed that two digital applications of CBT: telephone based CBT (TCBT) and web based Mahana IBS (WCBT) had statistically significant improvements in IBS symptom severity, quality of life, and mood, at 12 months. Compared with treatment as usual (TAU) (IBS-SSS=205.6) IBS symptoms were 61.6 (95% CI 33.8 to 89.5) points lower ( $P<0.001$ ) in TCBT on the IBS-SSS and 35.2 (95% CI 12.6 to 57.8) points lower ( $P=0.002$ ) in WCBT. Compared with TAU (Work and Social Adjustment Scale (WSAS) score=10.8), WSAS was 3.5 (95% CI 1.9 to 5.1) points lower ( $P<0.001$ ) in TCBT and 3.0 (95% CI 1.3 to 4.6) points lower ( $P=0.001$ ) in WCBT. Compared with TAU (mean Hospital Anxiety and Depression score=15.0 (SD=7.2), scores were an estimated 2.8 (95% CI 1.5 to 4.1) points lower ( $P<0.001$ ) in the TCBT and 2.3 (95% CI 1.0 to 3.7) points lower ( $P=0.001$ ) in the WCBT, 100 with sustained benefits at 24 months. This provides further evidence for CBT as one of the most durable IBS treatment options. A similar CBT based app, Zemedi, has also been shown to significantly reduce IBS symptom severity and improve quality of life in the treatment group compared with a waitlist control group in a crossover RCT (F1,79=20.49,  $P<0.001$ , Cohen  $d=1.01$ , and F1,79=20.12,  $P<0.001$ , Cohen  $d=1.25$ , respectively).





Digitally delivered GDH has also been developed. A retrospective evaluation of n=190 patients with self-reported IBS who completed Nerva, a GDH app, showed 64% responded positively, defined as a >30% reduction in abdominal pain. An RCT of digital GDH delivered by another app, Regulora, showed 30.4% of patients met primary endpoint (abdominal pain response, defined as  $\geq 30\%$  reduction from baseline in average daily abdominal pain intensity 4 weeks post treatment) but changes were not statistically significant over muscle relaxation control ( $P=0.5352$ ). Although an RCT (n=20) showed that web based hypnotherapy was slightly less effective than face-to-face treatment on the primary outcome (65% of subjects had a 50 point or more reduction in the IBS symptom severity score versus 76%, respectively), access to care was improved. Overall, these alternative delivery methods improve patient access and allow additional care options with similar patient outcomes but evidence quality is still low.

### Other complementary and integrative health approaches

#### *Peppermint oil (Mentha piperita):*

Peppermint oil has antispasmodic properties that have been well studied for the treatment of IBS and is suggested for relief of global IBS symptoms as a conditional recommendation in the ACG9 as well as the BSG guidelines. A recent systematic review and meta-analysis that

included 10 RCTs (n=1030) found peppermint oil more efficacious than placebo for global IBS symptoms (RR of not improving=0.65; 95% CI 0.43 to 0.98, NNT=4) and abdominal pain (RR of not improving=0.76; 95% CI 0.62 to 0.93, NNT=7). The peppermint oil group experienced more adverse events, which were predominantly mild symptoms of reflux, dyspepsia, and flatulence (RR of adverse event 1.57; 95% CI 1.04 to 2.37, NNH=14.5). Patients should be counseled about GERD as a potential side effect.

#### *Cannabis (Cannabis sativa):*

Cannabis sativa ("marijuana") is frequently used for recreational and medicinal purposes, with the first medicinal uses dating back to 4000 BC. The C sativa plant contains over 400 compounds, though the psychoactive cannabinoids,  $\Delta$ -9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) and cannabidiol (CBD) are the best understood. These interact with the body's endocannabinoid system, which consists of endogenous substrates, receptors, and enzymes for production and degradation of substrates.

A small study using chewing gum containing 50 mg of CBD for the treatment of IBS found no difference in symptoms between treatment and placebo arms. A database study of 31 272 patients ages 15 to 54 years of age admitted for IBS showed an increased risk (adjusted OR 1.41, 95% CI 1.32 to 1.50) of hospitalization in patients using cannabis compared with those not using it. No studies of the whole cannabis

plant on patients with IBS have been conducted at this time, in part owing to its controlled status in many parts of the world.

Several cannabis derivatives are being studied including dronabinol, a synthetic  $\Delta$ -9-THC, and olorinab, a highly selective peripherally acting cannabinoid 2 receptor agonist, both with no statistically significant benefits seen in IBS over placebo. Therefore, despite increased access and patient interest, the risks of cannabis based treatments for IBS outweigh benefits based on current trials. Their use is not recommended in the Joint Consensus of Italian Societies guidelines.

#### *Traditional medicine practices:*

The Second Asian Consensus guidelines<sup>12</sup> suggests that traditional Chinese medicine could be helpful for some patients with moderate evidence based on a meta-analysis of 14 RCTs of traditional Chinese medicine in IBS-D patients with improvement of global IBS symptoms, abdominal pain, and diarrhea. A formulation called Tongxie Yaofang has been studied the most among numerous formulations with 23 trials in 1972 IBS-D patients. In a multicenter RCT of 1044 Chinese patients with IBS, Tongxie Yaofang was superior to placebo (79.3% responders v 31.9%) and similar to pinaverium (73.6% responders, chi squared >0.05) for treatment of abdominal pain. A network meta-analysis showed non-inferiority between traditional Chinese medicine and antispasmodics in global IBS symptom relief.



Other ancient herbal medicine practices with evidence in IBS include Ayurvedic medicine, and Japanese Kampo agents including rikkunshito and keishikashakuyakuto. The Second Asian Consensus suggests Kampo could be considered effective with low grade evidence.<sup>1</sup> More data are needed to recommend these formulations in global populations.

#### *Other herbal formulations:*

There are numerous herbals and supplements used by patients for the treatment of IBS, some of which have been studied in literature. These include curcumin, fennel turmeric, caraway oil, melatonin, aloe, ginger, berberine hydrochloride, and mixed agents such as STW, which has shown efficacy in functional dyspepsia.

#### **Acupuncture**

Acupuncture, a Chinese technique dating back more than 2000 years, utilizes the insertion of thin needles into specified acupoints along 12 energy channels (“meridians”) to balance the flow of energy throughout the body. This technique has been studied in animal and human models of IBS with the goal of improving inflammation, visceral hypersensitivity, and central sensitization through change in functional connections, regulation of gut motility, modulation of serotonin response, and downregulating overexpression of substance P and vasoactive intestinal peptide in IBS-C populations.

A 2006 Cochrane review comprising six individual trials, found acupuncture was not superior to sham acupuncture (RR 1.28 (95% CI 0.83 to 1.98, n=106), but was superior to herbal medications (RR 1.14, 95% CI 1.00 to 1.31, n=132) and as an addition to psychotherapy compared with psychotherapy alone (RR 1.21 (95% CI 1.03 to 1.39, n=100). The overall quality of the trials, however, was low with significant heterogeneity, preventing conclusive assessment. Since then, multiple studies and meta-analyses have been conducted trying to clarify the benefit of acupuncture in IBS. A 2014 meta-analysis of six RCTs (2000-2012), one with positive and five with no benefit in IBS, found a pooled benefit to acupuncture (OR 1.75(1.24 to 2.46)). Updated meta-analyses suggest acupuncture and sham acupuncture both performed better than drugs (including alosetron and rifaximin) with fewer side effects with combination of acupuncture and medicines having higher benefit than acupuncture alone. Impact was greater in IBS-D compared with all subtypes, and short term acupuncture treatment showed durable impact at 12 months, but not at 24 month follow-up. Overall, the quality of evidence supporting acupuncture remains low with no statistically significant differentiation between true and sham acupuncture.

One challenge of evaluating the utility of acupuncture is heterogeneity in acupoints selected, which can vary depending on individual patient symptoms or vary between

studies in similar patient populations. This led to a Delphi expert consensus group to establish acupuncture best practices to standardize treatment. In addition, sham acupuncture in trials is sometimes performed with blunt needling at the same acupoints as true acupuncture, effectively delivering acupressure, which has shown benefit on its own for symptom treatment, bringing into question whether this is a true control.

Given this evidence, the utility of acupuncture remains unclear with a possible positive effect and low risk for adverse events. Studies suggest acupuncture might have a role as an adjunctive therapy to medications or psychotherapy with 12 month durability. Due to lack of benefit over sham, the Canadian Association of Gastroenterology guidelines do not recommend offering acupuncture for global IBS symptoms; no mention is made in other guidelines thus far.

#### *Electroacupuncture:*

Electroacupuncture is an emerging therapy that involves the use of small electric currents applied to acupuncture needles with the aim of enhancing the therapeutic effect of acupuncture. A RCT of 96 functional constipation patients in China compared electroacupuncture with mosapride with the electroacupuncture group showing improved weekly spontaneous bowel movements, stool consistency and ease of defecation with partial improvement in quality of life. A single blinded randomized trial of electroacupuncture v sham



in women with constipation suggests that treatment with electroacupuncture enhances parasympathetic nervous system activity as measured by heart rate variability. The role of electroacupuncture in treatment of IBS remains unclear but holds promise given improvement in other constipation subtypes.

### **Mind-body interventions**

Mind-body interventions, a complementary and integrative health approach, target “interactions among the brain, mind, body, and behavior, with the intent to use the mind to affect physical functioning and promote health.” Mind-body interventions utilized for IBS therapy include general exercise, yoga and tai-chi or qi-gong.

#### *Exercise:*

Exercise in general has been shown to improve IBS symptoms through a variety of mechanisms with potential long term durability (>5 years). Low to moderate intensity aerobic exercise was shown in a RCT of 109 women to attenuate inflammation and signs of oxidative stress correlating with improvements in IBS symptoms. In patients with cognitive bias or poor coping styles, exercise combined with CBT seems to improve IBS symptom scores as well as coping and cognitive bias. A systematic review of 14 RCTs (n=683) showed statistically significant benefit for patients with IBS across a variety of aerobic and static activity, but studies had significant bias. A Cochrane review (11 RCTs, n=622) of physical activity including yoga,

treadmill exercise, or generalized support to increase physical activity for the treatment of IBS concluded that physical activity might improve symptoms but not quality of life or abdominal pain with the quality of evidence deemed very low. The BSG guidelines strongly recommend regular exercise as a first line treatment for global IBS symptoms (weak quality evidence).

#### *Meditative movement (yoga/qi-gong):*

Meditative movement practices, which combine postures/movements with meditation practice, can be used for stress sensitive disorders such as IBS. Yoga, originating in India, is among the most popularized meditative movement practice and involves three main components: asanas (physical postures), pranayama (breathwork), and dyhana (meditation). Yoga is hypothesized to correct parasympathetic underactivity in stress related disorders, and modulate stress induced immune responses, which improve IBS symptoms. Other forms of meditative movement include qi-gong and its martial arts form, tai-chi, both of which were developed in China thousands of years ago. Both involve postures and gentle movements conducted with mental focus, meditation, and breathing strategies to promote relaxation.

A systematic review of six RCTs of yoga for IBS found yoga to be more beneficial than conventional care, with statistically significant decreases in bowel symptoms, IBS symptom severity, and anxiety with improvements in

quality of life, global symptoms, and physical functioning. No statistically significant differences were found between yoga and exercise, suggesting yoga to be equally effective as other movement practices. Yoga was concluded to be safe and feasible, with no adverse events in studies that reported safety data. Studies were deemed heterogeneous and had methodologic limitations, limiting generalizability and interpretation of implications. In line with increasing interest in digital health, virtual yoga programs were also shown in RCTs to be safe and feasible, with positive impacts on IBS symptom severity from baseline to follow-up in the yoga group but not in the advice only control group. There were no statistically significant differences between groups in symptom severity, but statistically significant improvements were seen for quality of life, fatigue, and perceived stress in the yoga group compared with control.

From the success of yoga, other meditative movement therapies have emerged for treatment of IBS including tai-chi, and qi-gong. A virtual tai chi program was piloted for IBS-C patients in one single-arm trial and was found to be feasible with high satisfaction among completers, and statistically significant improvement in symptom severity from baseline to follow-up. Secondary outcomes were positive including improvements in other IBS symptom scoring measures, IBS related quality of life, measured abdominal diameter, and leg strength. Further studies are needed to draw conclusions.



Meditative movement might have benefit compared with other forms of meditation for this population because, in addition to increased activity, it downregulates the central nervous system, which challenges stagnation and arousal, both of which are potential factors in gastrointestinal dysregulation. Although many informal resources exist, further empirical research is needed to understand clinical utility.

#### *Physical/manual manipulations and biofeedback:*

Physical therapy, including manual manipulations, myofascial release, pelvic floor rehabilitation and biofeedback, have an important role in management of musculoskeletal and myofascial pain conditions, many of which are comorbid with IBS.

A 2014 systematic review evaluated five studies (n=204) utilizing osteopathic manipulation for IBS, finding pronounced short term benefits in IBS symptoms compared with sham or standard of care. Like acupuncture, studies of osteopathic manipulation utilize varied, individualized approaches, and lack standardized symptom severity or secondary outcome measures, making findings difficult to generalize and interpret. Except for a small RCT on micro-physiotherapy which showed improvement in IBS over sham, other manual therapies have evidence in comorbid pain conditions such as fibromyalgia but not in IBS.

A Cochrane Review of RCTs (n=300) assessed multiple biofeedback mechanisms including thermal (skin temperature, four trials), rectosigmoid (rectal manometry/barostat, one trial), heart rate variability (pulse oximetry, two trials), and electrocutaneous biofeedback (two trials), all aimed at helping patients control their bodily processes (eg, heart rate, breathing) with the goal of modulating response. This review found high or unclear risk of bias in all studies with overall uncertain benefit of biofeedback for IBS symptoms. Further studies are required to understand which modality has benefit in IBS treatment.

#### **Other emerging therapies**

##### *Polymethylsiloxane polyhydrate:*

Polymethylsiloxane polyhydrate (Enterogel) is an orally consumed intestinal adsorbent that is classified as a medical device with no pharmacological action. Enterogel was shown in vitro to bind bacterial toxins, endogenous and exogenous substances, immune proteins, and bile acids. In a RCT of 105 primary care patients with acute diarrhea, the Enterogel group had shortened duration of diarrhea compared with the control (27 hours v 39 hours, HR 1.74 (95% CI 1.06 to 2.87), P=0.03) with no adverse events. A multicenter RCT of 440 patients with IBS-D showed that Enterogel performed better than placebo in the composite primary outcome of pain reduction and stool consistency score (37.4% vs 24.3% (OR 1.95, NNT=8, P=0.002) and

decreased stool urgency and frequency. Sixty per cent of patients reported adequate relief of symptoms with no increase in adverse events. This over-the-counter therapeutic can be considered for treatment of IBS-D and warrants further investigation.

##### *Vagal nerve stimulation:*

Auricular nerve stimulation utilizes electrocutaneous stimulation at the auricular branch of the vagal nerve to achieve vagal nerve modulation, potentially impacting gut barrier function and inflammatory response to improve visceral hypersensitivity. Trials have shown improvement in quality of life and IBS pain scores as well as number of spontaneous bowel movements in an IBS-C cohort.

A percutaneous auricular nerve stimulator (IB-STIM) has received FDA clearance for use in adolescents with functional abdominal pain related disorder of gut-brain interactions on the basis of a randomized, sham controlled trial (n=115): 81% of the treatment group (versus 26% of sham group) showed global symptom improvement after three weeks of treatment with greater reduction of worst pain scores compared with sham (P<0.0001). The effect was sustained at 12 weeks follow-up. Side effects included ear discomfort, adhesive allergy, and syncope. This product is not yet available for adult IBS populations.



### *Vibrating capsule:*

An ingestible vibrating capsule (VIBRANT) has been approved for treatment of chronic idiopathic constipation (CIC) based on study data showing improvement in number of complete spontaneous bowel movements, straining, stool consistency, and quality of life compared with placebo capsule with similar results in a functional constipation population. Early evaluation of this capsule in patients with IBS-C and chronic constipation did not show statistically significant improvement in overall colonic transit compared with sham but at least 25% of the patients experienced increase in colonic transit speed. The utility of the vibrating capsule for IBS-C treatment requires further study.

### *Virtual reality:*

The use of virtual reality as a therapeutic tool has been studied over the past decade, with benefit in management of acute and chronic pain through proposed mechanisms of distraction, decreased sensitization, and management of symptom driven mood disturbance. Virtual reality for IBS treatment is being studied with programming specifically targeted to gut directed causes of pain, combining educational content, CBT techniques, and exposure therapies within an immersive virtual environment. Early studies show patient acceptance of the treatment modality with further studies on efficacy and mechanism of action currently under way.

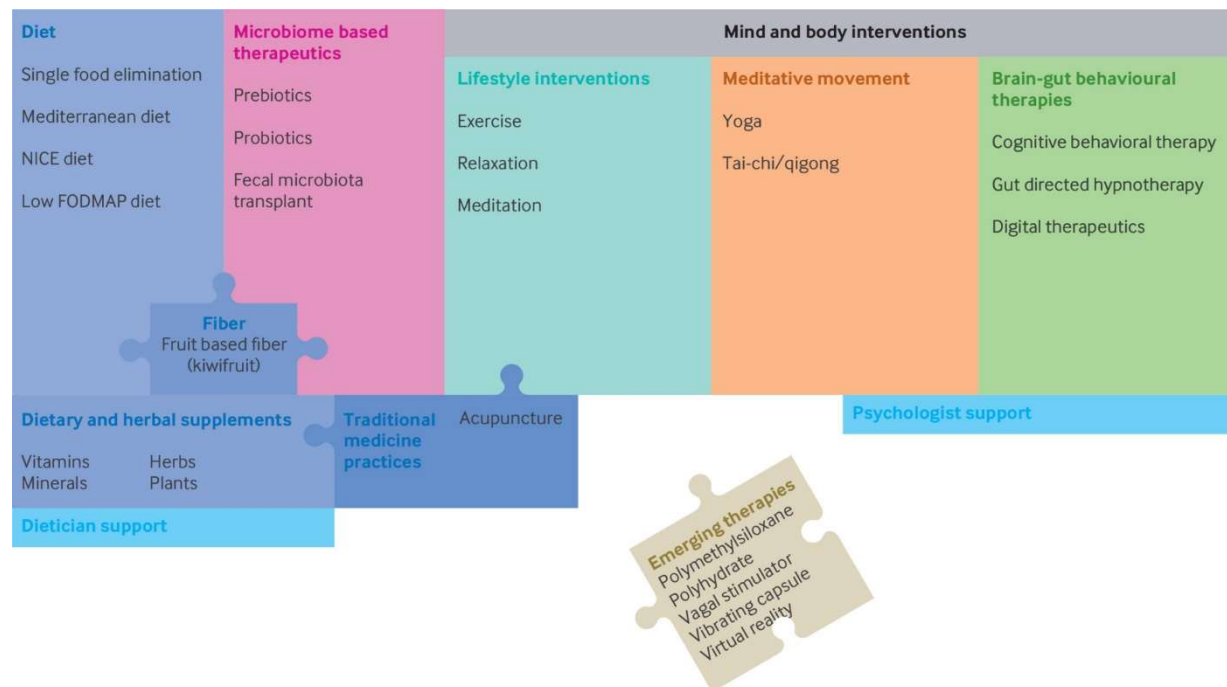


Fig. 3: Irritable bowel syndrome is a multifactorial illness and should be approached in a multidisciplinary manner with a complement of therapeutic modalities to address that patient's individual symptom phenotype. Therapeutic options include pharmacologic (drug) options, complementary and more "natural" products, diet based interventions, and those focused on mind-body interventions, spanning the spectrum of cognitively focused to more movement focused. Emerging therapies with devices and more invasive interventions can also have a role in treatment. Adapted from National Center for Complementary and Integrative Health.

Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?

### **Conclusion**

Treatment of IBS has evolved over the past two decades with more options and evidence for non-pharmaceutical treatments (fig 3). International guidelines support the use of diet based interventions as front line therapy from increased soluble fiber to more general dietary changes (eg, NICE guidance, low-FODMAP diet). Guidelines overall support psychological and behavior based interventions with caveats to patient selection and differing suggestions for where these should be positioned.

complementary and integrative health therapies including peppermint oil and traditional herbal based interventions are gaining acceptance with mixed recommendations in guidelines.

Microbiome based therapies are similar with overall limited evidence and mixed support from guidelines for probiotic use and consensus that FMT is not currently recommended for IBS treatment. Continued areas of research and development blend traditional and modern techniques and include electroacupuncture, percutaneous vagal nerve stimulators, intestinal binders, vibrating capsules, digitally delivered psychotherapies, and virtual reality.

IBS is a heterogeneous disorder and many of the non-pharmaceutical approaches aim to provide personalized therapy for patients within a standardized framework, leading to challenges in standardizing and interpreting research for many of these interventions. Future research directions for many of these options should include identifying optimal protocols/dosages and treatment durations. As the armamentarium for IBS treatment expands with increasingly refined options, we can offer growing hope for both patients and providers.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2023-075777>

---

Met dank aan dr Leslie Vander Ginst





## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT THERAPIES FOR CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

### Background

Clostridioides difficile infection (CDI) is a leading cause of healthcare-associated diarrhea, with substantial morbidity and mortality. CDI is a severe and growing problem with numerous treatment options. We evaluated the effectiveness of all therapies in recurrent and non-recurrent infections and their prevention.

### Methods

This network meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials (RCTs) compared all CDI therapies and preventions. We included RCTs published until 19 August 2024 and focused on adult population. We performed a systematic search in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Inclusion criteria were patients: adults (>16) treated against CDI; study type: randomized controlled trial; outcome: cure rate, recurrence or effectiveness of prevention. Any publication not meeting all criteria was considered to be ineligible and excluded. We applied random-effects meta-analysis using frequentist methods. We reported our main results as odds ratios (as a symmetric effect size measure, OR) with 95% confidence interval (95% CI). We used the Cochrane risk-of-bias tool to assess the risk

of bias. Our study protocol was preregistered in PROSPERO (CRD42022371210).

### Findings

We assessed 73 RCTs with 28 interventions, involving 27,959 patients (49.2% female) in five networks. Fecal microbiota transplantation (FMT) was the most effective treatment in terms of the cure rate overall (P-score: 0.9952) and in recurrent cases (P-score: 0.9836). In recurrent cases, fidaxomicin (P-score: 0.6734) showed significantly greater effectiveness than vancomycin (P-score: 0.3677) and tolevamer (P-score: 0.0365). For non-recurrent CDI treatments ridinilazole, fidaxomicin, FMT and nitazoxanide were equally effective. Ridinilazole (P-score: 0.7671) and fidaxomicin (P-score: 0.7627) emerged as the most effective in preventing recurrence. Probiotics were not effective in preventing CDI, since network meta-analyses did not show significant differences between probiotics and placebo. In probiotics' subgroups pairwise meta-analyses Lactobacillaceae proved to be significantly more effective in prevention than placebo. Oral and colonoscopic FMT administration methods were equally effective. The study-level aggregated risk of bias of the publications included ranged

from low to high. We observed relevant heterogeneity among studies in therapeutic doses, treatment durations, and follow-up times.

### Interpretation

The superiority of FMT in the treatment of CDI highlights the potential for increased use of FMT in clinical settings. Further research on optimizing FMT protocols and exploring its long-term safety and efficacy in larger samples is needed. Our findings suggest that the preventive use of probiotics might be questioned.

### Evidence before this study

The systematic search was performed in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases on 11 November 2022 and updated on 19 August 2024 using the following search key: (c.diff OR ((clostr\* OR c.) AND difficile)) AND (random\* OR blind\* OR placebo OR rct). Five network meta-analyses have studied different aspects of CDI treatment options. The network meta-analysis of Beinortas et al. (2018) analyzing non-recurrent cases showed the superiority of fidaxomicin and teicoplanin. Two other network



meta-analysis by Rokkas et al. (2019) and Dembrowszky et al. (2021) analyzed recurrent cases and concluded that FMT is the most effective therapy against CDI. Sridharan et al. (2019) investigated the effectiveness of various antimicrobial therapies highlighted the effectiveness of fidaxomicin and teicoplanin. Alhifany et al. (2019) studied the effectiveness of FMT and bezlotoxumab in recurrent CDI.

### **Added value of this study**

This network meta-analysis and systematic review, the largest to date, provides the most up-to-date therapeutic options for CDI and its prevention. Our analysis had five significant endpoints (overall cure rate, cure rate of non-recurrent and recurrent cases, rate of recurrence and prevention), providing the most detailed review of currently published randomized controlled trials. For the cure rate endpoints, we compared 16 interventions using direct and indirect comparison methods involving 5654 patients and for the prevention of recurrence, we compared 15 interventions involving 4592 patients. For prevention, we compared 10 types of interventions involving 17 713 patients. We also performed a pairwise comparison of different types of probiotics. Thus, this study provides the most comprehensive insight into the relative effectiveness of CDI therapies for recurrent and non-recurrent cases, and infection prevention. It

offers the most detailed and up-to-date comparisons and analyses of treatment outcomes, including the efficiency of probiotics in preventing CDI and the administration methods of FMTs.

### **Implications of all the available evidence**

This study is significant for clinical practice, future research, and policy making. Future research should also explore the optimization of FMT, including administration methods and long-term outcomes, to better integrate this treatment into standard practice. Our findings could inform CDI treatment guidelines, prioritizing FMT, especially in recurrent cases, and fidaxomicin in non-recurrent cases. Our data may urge the reconsideration of probiotics administration with preventative aim.

[https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(24\)00320-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(24)00320-X/fulltext)

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



# Infectieziekten

## KOORTS VAN ONBEKENDE OORZAAK

### What is fever of unknown origin?

Fever of unknown origin is a diagnosis based on a set of clinical, laboratory, and radiographic criteria. It is a syndrome characterised by a prolonged febrile illness with a set of medical signs and symptoms that lacks an obvious cause despite initial assessment and diagnostic tests.

The original 1961 definition of fever of unknown origin, herein referred to as the “classic” criteria, has evolved over time (table 1, box 1) and is the primary focus of this article. While the three week duration, essential to exclude acute self limiting infections (such as viral infections), has

remained unchanged, changes over time have included the temperature threshold, exclusion of immunocompromised patients, replacement of time-based investigations to a standard minimal set of investigations, and increased number of outpatient evaluations. With these modern revisions and the removal of immunocompromised patients from the criteria, the three additional groups of patients proposed by Durack and Street in 1991 (nosocomial (healthcare associated), neutropenic (immune deficient), and human immunodeficiency virus (HIV) related) are now considered largely outdated for current medical practice and will

not be discussed in this update. The diagnostic evaluation and empirical antimicrobial treatment principles of these groups of patients are different from immunocompetent febrile patients.

**Table 1: Summary of definitions of fever of unknown origin**

*Laboratory tests*- Complete blood count including differential, comprehensive metabolic panel including calcium and liver function tests, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, ferritin, thyroid-stimulating hormone, rheumatoid factor, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and antinuclear antibodies

*Microbiology tests* - Blood cultures (≥3 sets with spacing, incubation 5 days), urine analysis (with addition of culture if significant pyuria) (≥1 set), HIV 1/2 serology, and tuberculin skin test or interferon-gamma release assay

*Imaging tests*- Both abdomen ultrasonography and posteroanterior-lateral view chest plain-film or chest/abdominal/pelvic computed tomography

*\* The standard minimum set of investigations comprises:*

| Criteria                      | Reference                  |                         |                         |                         |                         |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                               | Petersdorf and Beeson 1961 | Durack and Street 1991  | De Kleijn et al 1997    | Wright et al 2021       | Delphi panel 2024       |
| Temperature threshold         | ≥38.3°C                    | ≥38.0°C                 | ≥38.3°C                 | ≥38.0°C                 | ≥38.3°C                 |
| Fever duration                | ≥3 weeks                   | ≥3 weeks                | ≥3 weeks                | ≥3 weeks                | ≥3 weeks                |
| Evaluation setting            | Inpatient                  | Inpatient or outpatient | Inpatient or outpatient | Inpatient or outpatient | Inpatient or outpatient |
| Evaluation duration           | 1 week                     | 3 days                  | NA                      | NA                      | NA                      |
| Minimum set of investigations | Not recommended            | Not recommended         | Required                | Recommended*            | Recommended*            |

### Box 1: Summary of changes to the original 1961 definition of fever of unknown origin over time

1991

- Durack and Street proposed changing the evaluation period from 1 week to 3 days of hospital study or three outpatient visits, and for three additional groups of patients to be included: nosocomial (healthcare associated), neutropenic (immune deficient), and human immunodeficiency virus (HIV) related.

1997

- De Kleijn et al proposed removal of the original 1961 and 1991 criteria of evaluating the fever over 1 week or 3 days of study, respectively.
- In order to reduce selection bias in series brought on by the varied experiences of the investigators and by variations in diagnostic facilities between hospitals and countries, they recommended replacing the quantitative (time based) criterion for a qualitative requirement (that is, that a specific minimum set of investigations have to be performed before providing the diagnosis of fever of unknown origin).

2021

- Wright et al proposed new criteria requiring  $\geq 3$  weeks of fever  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  rather than fever  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  despite completing a minimum set of standard diagnostic tests in an immunocompetent patient.
- They recommended:

- Fever  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  as this threshold is considered the standard upper level of normal for either rectal or tympanic body temperature measurements
- Removal of previously listed (1997) mandatory tests, such as urate, amylase, and lipase, as they generally have a low diagnostic yield.
- Removal of immunocompromised patients from the definition because the diagnostic evaluation and empirical antimicrobial treatment principles are different from those for immunocompetent febrile patients. This provides a framework to aid in a clinical diagnosis and achieves a relatively homogeneous disease population so that multiple studies and populations can be compared or combined for research purposes
- Criteria used to define an immunocompromised patient:
  - Neutropenia (neutrophil count  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) for  $\geq 1$  week within 3 months before the start of the fever
  - Receipt of immunosuppressive medications because of solid organ or haematological stem cell transplant
  - Known hypogammaglobulinaemia
  - Use of 10mg prednisone or equivalent for  $\geq 2$  weeks within 3 months before the start of the fever
  - Uncontrolled HIV infection (CD4  $< 200$  cells/mL)

- Receipt of biological therapies within the previous 3 months (such as antitumor necrosis factor or monoclonal antibody).

2024

- A recent Delphi-generated consensus-based recommendation proposed criteria:  $\geq 3$  weeks of fever ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  on  $\geq 3$  occasions) without explanation despite completing a minimum set of standard diagnostic tests in an immunocompetent patient.
- It also recommends physicians ask about travel history and take into account geographical residence regarding prevalence of disease, and recommends early use of 2-deoxy-2-( $^{18}\text{F}$ )fluoro-D-glucose positron emission tomography or computed tomography, if available, only after a patient fulfills criteria for fever of unknown origin, particularly in the absence of potential diagnostic clues.

Historic and current proposed definitions of fever of unknown origin, largely based on expert consensus only, lack a single agreed uniform criteria that all patients with this condition must meet. However, the 2024 Delphi-generated consensus-based recommendation on behalf of the International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group defines fever of unknown origin using the following criteria: three weeks or more of fever ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  on three or more occasions) without



explanation, despite completing a minimum set of standard diagnostic tests in an immunocompetent patient.

What are the causes?

Studies typically use five diagnostic categories to classify causes associated with fever of unknown origin: infections, non-infection inflammatory disorders, neoplasms, miscellaneous conditions, and undiagnosed illnesses (that is, idiopathic fever of unknown origin). Recent meta-analyses have indicated causes differ according to geographic location, country income classification, duration of symptoms, and which definition is used. For example, a 2019 systematic review assessed 18 case series across four geographic regions (Europe, Far East, Middle East, and Southern Asia) with 3164 participants. It reported higher proportions of infections among studies (using the classic criteria established in 1961) of lower or upper middle income countries in Southern Asia and Far East Asia compared with high income countries in Europe, where non-infectious inflammatory disorders were more prevalent.

A recent retrospective study involving 21 countries of differing economic status in Europe, Eastern Mediterranean, and South East Asia with 788 participants with fever of unknown origin reported infection to be the most common associated disease category (52%), followed by undiagnosed illnesses (20%), neoplasm (11%), non-infectious inflammatory disorders (9%), and miscellaneous conditions

(8%). Additionally, a recent, hospital based, prospective observational study involving 51 consecutive patients aged 60 years and above reported that infections and neoplasms contributed to 72.6% of cases, suggesting that aetiologies also differ by age groups.

Although this syndrome has a wide differential diagnosis, table 2 lists the common and uncommon underlying causes stratified by World Health Organization geographic region. Given the geographic variability in the causes, a new International Classification of Diseases diagnosis code that is specific to fever of unknown origin would help researchers and clinicians improve the epidemiological understanding of this syndrome worldwide.

Table 2: Causes for fever of unknown origin among 19 prospective studies involving 2667 patients by WHO geographic regions

NR = Not reported.  
\* Given the lack of prospective studies, the regions of Africa and the Americas are not represented.  
† Includes both lower and upper tract infections.  
‡ Includes herpes viruses (such as Epstein-Barr virus, cytomegalovirus) and other chronic viral infections (such as hepatitis C virus).  
§Wegener granulomatosis is now granulomatosis with polyangiitis but is listed in this table due to previous reporting in case-series.

| Diagnoses                            | WHO region (No (%) of patients)* |            |                |                 |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------|----------------|-----------------|
|                                      | Eastern Mediterranean            | European   | Southeast Asia | Western Pacific |
| Infections                           |                                  |            |                |                 |
| Abscesses                            | 5 (8.8)                          | 25 (7.2)   | 21 (8.4)       | 10 (5.6)        |
| Brucellosis                          | 11 (19.3)                        | 22 (6.3)   | 10 (4.0)       | 38 (21.3)       |
| Endocarditis                         | 8 (14.0)                         | 34 (9.8)   | 12 (4.8)       | 8 (4.5)         |
| Enteric fever                        | 4 (7.0)                          | 13 (3.7)   | 20 (8.0)       | 3 (1.6)         |
| HIV                                  | 3 (5.3)                          | 5 (1.4)    | 12 (4.8)       | NR              |
| Malaria                              | 1 (1.8)                          | 6 (1.7)    | 11 (4.4)       | NR              |
| Meningitis                           | NR                               | 5 (1.4)    | 6 (2.4)        | 4 (2.2)         |
| Pneumonia                            | 1 (1.8)                          | 22 (6.3)   | 4 (1.6)        | 27 (15.2)       |
| Tuberculosis                         | 8 (14.0)                         | 106 (30.5) | 120 (48.2)     | 51 (28.7)       |
| Urinary tract infections†            | 6 (10.5)                         | 31 (8.9)   | 11 (4.4)       | 6 (3.4)         |
| Viral infections‡                    | 9 (15.8)                         | 25 (7.2)   | 5 (2.0)        | 21 (11.8)       |
| Visceral leishmania                  | NR                               | 3 (<1.0)   | 6 (2.4)        | NR              |
| Non-infectious inflammatory diseases |                                  |            |                |                 |
| Connective-tissue diseases:          |                                  |            |                |                 |
| Adult-onset Still's disease          | 1 (3.6)                          | 69 (24.6)  | 15 (24.2)      | 29 (31.2)       |
| Bechet's disease                     | NR                               | 4 (1.4)    | NR             | NR              |
| Familial Mediterranean fever         | 1 (33.3)                         | 3 (2.9)    | NR             | NR              |
| Gout/pseudogout                      | NR                               | 5 (4.8)    | NR             | NR              |
| Polymyalgia rheumatica               | 1 (3.6)                          | 10 (3.6)   | NR             | NR              |

| Diagnoses                  | WHO region (No (%) of patients)* |           |                |                 |
|----------------------------|----------------------------------|-----------|----------------|-----------------|
|                            | Eastern Mediterranean            | European  | Southeast Asia | Western Pacific |
| Polymyositis               | NR                               | 2 (0.7)   | NR             | NR              |
| Sjögren's syndrome         | NR                               | 2 (0.7)   | 3 (4.8)        | NR              |
| Systemic lupus             | 9 (32.1)                         | 22 (7.9)  | 7 (11.3)       | 14 (15.1)       |
| Rheumatoid arthritis       | NR                               | 6 (2.1)   | 1 (1.6)        | NR              |
| Vasculitis syndromes:      |                                  |           |                |                 |
| Giant cell arteritis       | 1 (3.6)                          | 39 (13.9) | NR             | NR              |
| Henoch-Schoenlein purpura  | NR                               | 5 (1.8)   | NR             | NR              |
| Polyarteritis nodosa       | 1 (3.6)                          | 6 (2.1)   | NR             | NR              |
| Wegener's granulomatosis § | 2 (7.1)                          | 4 (1.4)   | NR             | NR              |
| Granulomatous diseases:    |                                  |           |                |                 |
| Granulomatous hepatitis    | NR                               | 3 (1.1)   | 1 (1.6)        | NR              |
| Inflammatory bowel disease | 2 (2.7)                          | 9 (3.2)   | 1 (1.6)        | NR              |
| Sarcoidosis                | NR                               | 23 (8.2)  | 3 (4.8)        | NR              |
| <b>Neoplasms</b>           |                                  |           |                |                 |
| Haematological:            |                                  |           |                |                 |
| Hodgkin lymphoma           | NR                               | 23 (13.9) | 12 (13.0)      | NR              |
| Leukaemia                  | NR                               | 15 (9.1)  | 10 (10.9)      | NR              |
| Non-Hodgkin lymphoma       | NR                               | 26 (15.8) | 18 (19.6)      | NR              |

| Diagnoses                | WHO region (No (%) of patients)* |           |                |                 |
|--------------------------|----------------------------------|-----------|----------------|-----------------|
|                          | Eastern Mediterranean            | European  | Southeast Asia | Western Pacific |
| Multiple myeloma         | 1 (2.7)                          | 3 (1.8)   | 1 (1.1)        | NR              |
| Myelodysplastic syndrome | NR                               | 1 (0.6)   | 1 (1.1)        | NR              |
| Solid organ:             |                                  |           |                |                 |
| Breast                   | NR                               | 3 (1.8)   | NR             | NR              |
| Colon                    | 1 (2.7)                          | 3 (1.8)   | 2 (2.2)        | NR              |
| Gastric                  | NR                               | 2 (1.2)   | NR             | NR              |
| Lung                     | NR                               | 3 (1.8)   | 2 (2.2)        | NR              |
| Prostate                 | 2 (5.4)                          | NR        | 1 (1.1)        | NR              |
| Renal                    | 1 (2.7)                          | 2 (1.2)   | 1 (1.1)        | NR              |
| <b>Miscellaneous</b>     |                                  |           |                |                 |
| Addison's disease        | NR                               | 2 (1.9)   | NR             | NR              |
| Cirrhosis                | 2 (66.7)                         | NR        | NR             | NR              |
| Dressler's syndrome      | NR                               | 2 (1.9)   | NR             | NR              |
| Drug fever               | NR                               | 19 (18.4) | 1 (6.7)        | NR              |
| Factitious fever         | NR                               | 3 (2.9)   | NR             | NR              |
| Habitual hyperthermia    | NR                               | 11 (10.7) | NR             | NR              |
| Haemophagocytic disorder | NR                               | NR        | 2 (13.3)       | NR              |
| Kikuchi's syndrome       | NR                               | NR        | 4 (26.7)       | 15 (42.8)       |
| Venous thrombosis        | NR                               | 3 (2.9)   | NR             | NR              |
| Thyroid disease          | 1 (33.3)                         | 17 (16.5) | 1 (6.7)        | 9 (25.7)        |

| Diagnoses             | WHO region (No (%) of patients)* |            |                |                 |
|-----------------------|----------------------------------|------------|----------------|-----------------|
|                       | Eastern Mediterranean            | European   | Southeast Asia | Western Pacific |
| Undiagnosed illnesses | 23 (15.5)                        | 318 (25.3) | 78 (15.4)      | NR              |

### How should I assess someone?

The most important lesson learnt from data is that most patients do not have an unusual or rare condition; instead, they exhibit atypical manifestations of common illnesses. The practical implication is that physicians should consider more common conditions initially, based on geographic disease prevalence, when evaluating patients and use potential diagnostic clues gleaned from the patient's history (including risk factors and travel history), physical examination, laboratory studies, and imaging tests when searching for an underlying cause. We refer to any localising signs, symptoms, and abnormalities that can suggest a potential diagnosis as potential diagnostic clues.

In the infographic, we outline a proposed systematic approach for evaluating patients with suspected fever of unknown origin, in line with recent publications and the 2024 Delphi-generated recommendations.

### Initial evaluation

*History and physical examination:*

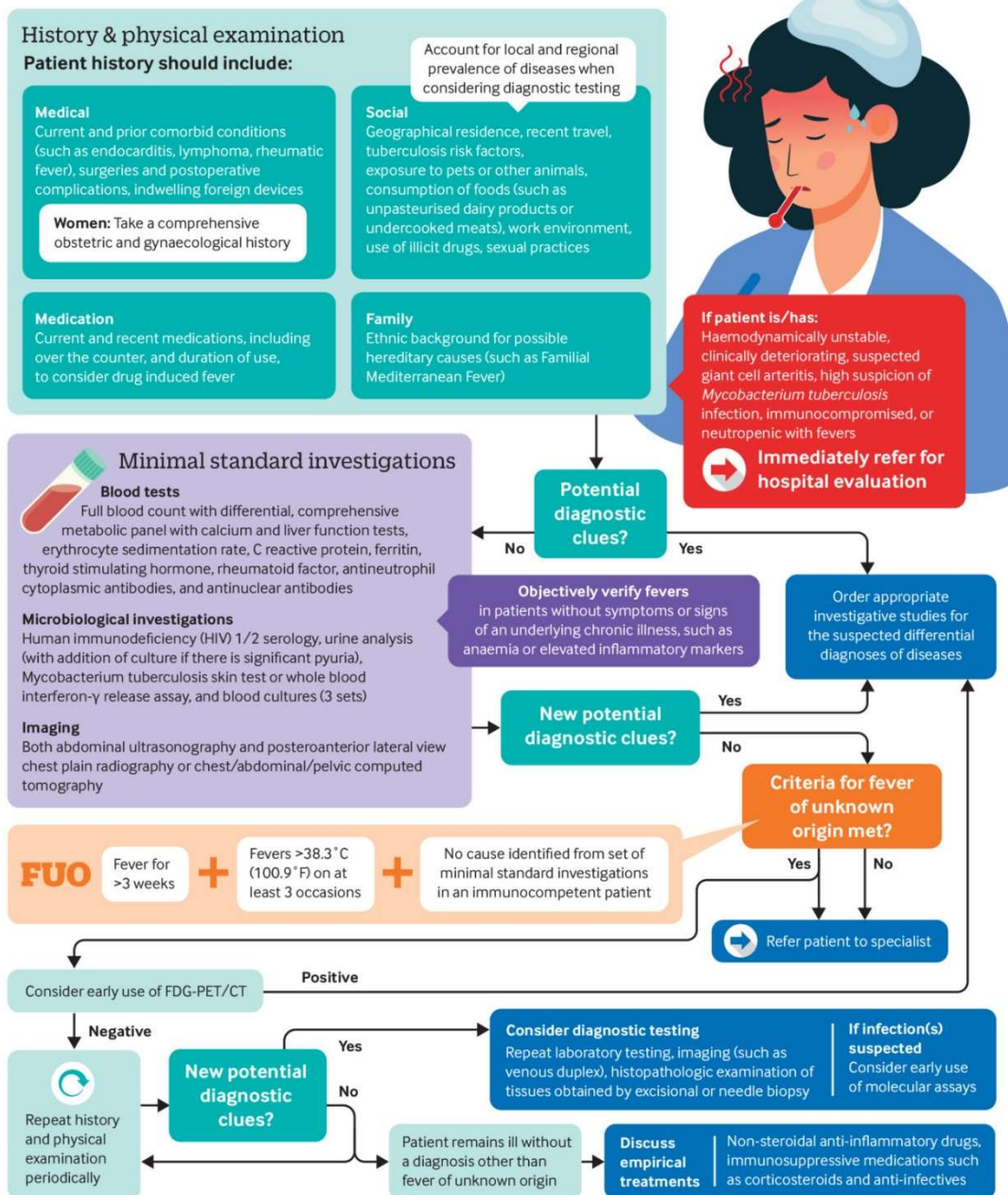




A comprehensive history and physical examination are the foundation for evaluating patients with fever of unknown origin. Potential diagnostic clues found from the history and examination can then be used to create a list of likely diagnoses to guide further testing. Table 3 gives examples of potential diagnostic clues for prolonged febrile conditions. Although useful as general guides, the limitations of potential diagnostic clues are highlighted from two prospective studies reporting misleading results (box 2).

#### Box 2: Usefulness and limitations of potential diagnostic clues

- In a prospective study of 167 patients meeting the criteria of fever of unknown origin, an average of 10 potential diagnostic clues per patient led to a final diagnosis in 101 patients (62.0%), but as many as 48.0% of potential clues were misleading. The most helpful clues were relevant medical and surgical history, weight loss, heart murmur, and pulmonary abnormalities.
- In a prospective study of 73 patients with an average of 15 potential diagnostic clues per patient, of which 19.0% contributed to the final diagnosis, as many as 81.0% of potential clues were misleading. The most helpful clues included weight loss, medical history, morning stiffness, abnormal pulmonary auscultation, and abnormal chest plain-film radiographs.



**Table 3: Examples of potential diagnostic clues associated with selective causes of fever of unknown origin**

\* The ESR-CRP ratio may be useful to differentiate between infection and flare in SLE patients, where a ratio above 15 was significantly correlated with disease activity and a ratio below two was associated with infection.

| Cause                       | Clues in history                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Examination findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Laboratory/imaging findings                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adult-onset Still's disease | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disorder of adolescents and adults with a slight female preponderance and symptoms of high grade fever <math>\geq 39.0^{\circ}\text{C}</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatosplenomegaly, hepatomegaly without splenomegaly, generalised or localised lymphadenopathy, arthritis, and skin rash in absence of infection, neoplasm, rheumatoid arthritis, or systemic lupus</li> </ul>                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Marked hyperferritinaemia (often <math>&gt;2000\text{ ng/mL}</math>), neutrophilic leucocytosis (<math>&gt;80.0\%</math>), anaemia, transaminitis (without hyperbilirubinaemia), and/or coagulopathy</li> </ul> |
| Babesiosis                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Transmitted by <i>Ixodes</i> tick bite in association with outdoor activity (<i>Babesia microti</i> in north eastern, south-eastern, and upper midwestern USA; <i>B divergens</i> in Europe; <i>B venatorum</i> in north eastern China).</li> <li>Patients may present with symptoms of arthralgias and myalgias</li> </ul>                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Relative bradycardia, and hepatosplenomegaly</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaemia, thrombocytopenia, and/or elevated liver enzymes</li> </ul>                                                                                                                                             |
| Bartonellosis               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with recent travel to or residence in Andes mountains with fever and bacteraemia (Oroya fever; <i>Bartonella bacilliformis</i>); with homelessness in urban settings (<i>B quintana</i>, trench fever or endocarditis); or with either fleas or scratch from infected kitten or feral cat (<i>B henselae</i>, cat scratch disease or endocarditis).</li> <li>Patients may present with constitutional symptoms of retro-orbital pain and pain in anterior tibial bone</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Macular rash, nodular plaque lesions, and/or regional lymphadenopathy</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Largely non-specific but may reveal anaemia</li> </ul>                                                                                                                                                          |
| Blastomycosis               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Transmission through contact with soil adjacent to Mississippi and Ohio river valleys, Saint Lawrence River in New York and Canada, and North American Great Lakes, or exposure to infected dogs (<i>Blastomyces dermatitidis</i>).</li> <li>Patients may present with symptoms of arthralgias, pelvic pain due to prostatitis, and shortness of breath and cough due to atypical pneumonia and pulmonary nodules</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Verrucous, nodular, or ulcerative skin lesions, especially on face</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia with reticulonodular and miliary radiographic patterns and solitary nodules seen less often than alveolar and mass-like infiltrates as well as mass lesions that mimic malignancy</li> </ul>          |
| Brucellosis                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with recent travel to or residence in Mediterranean basin, Middle East, Asia, Africa, Mexico, or Central and South America (<i>Brucella melitensis</i>, <i>B abortus</i>, <i>B suis</i>, or <i>B canis</i>) with transmission by consumption, inhalation, or contact with infected animal products (eg, sheep, goats, cattle, camels, or dogs).</li> <li>Possible symptoms of malaise, night sweats, and back or pelvic pain</li> </ul>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Camel-back fevers (two fever peaks per week), hepatosplenomegaly, hepatomegaly without splenomegaly, suppurative musculoskeletal lesions, spinal tenderness, sacroiliitis, spondylitis, and/or uveitis.</li> <li>Epididymitis/orchitis/epididymal nodule may also be found on evaluation</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Largely non-specific but may reveal hepatitis and/or pancytopenia</li> </ul>                                                                                                                                    |
| Coccidioidomycosis          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with recent travel to or residence in south-western USA, northern portions of Mexico, and scattered areas in Central and South America (<i>Coccidioides immitis</i> or <i>C posadasii</i>) with transmission occurring by exposure to soil or</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia, erythema multiforme, and/or erythema nodosum</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia, pulmonary cavities, and/or pulmonary nodules</li> </ul>                                                                                                                                              |



| Cause                | Clues in history                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Examination findings                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Laboratory/imaging findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | inhalation of dust.<br>• Possible symptoms of arthralgias and variable constitutional symptoms                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Enteric fever        | • Associated with recent travel to or residence in low or middle income countries with consumption of potentially contaminated food or water ( <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi).<br>• Possible symptoms of headache, arthralgias, and abdominal pain                                                                                                                                                                                                                                                                                               | • Morning temperature spikes, relative bradycardia, hepatomegaly without splenomegaly, hepatosplenomegaly, and/or spinal tenderness                                                                                                                                                                              | • Largely non-specific but may reveal leucopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Histoplasmosis       | • Exposure to bat or blackbird excreta in roosts, chicken houses, or caves in region of Ohio and Mississippi river valleys of USA, regions of Central and South America and Australia ( <i>Histoplasma capsulatum</i> ), Africa, and Asia ( <i>H. duboisii</i> and <i>H. farciminosum</i> ).<br>• Patients potentially report variable constitutional symptoms, non-productive cough, and headache                                                                                                                                                          | • Pneumonia, mucosal and oral ulcers, generalised adenopathy, splenomegaly, erythema nodosum, and erythema multiforme                                                                                                                                                                                            | • Pulmonary cavities and/or nodules, hepatitis, anaemia, leucopenia, and/or thrombocytopenia                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leishmaniasis        | • Visceral disease, also known as kala-azar or “black fever,” is associated with recent travel or residence to areas endemic for transmission by sandflies and caused by <i>Leishmania donovani</i> in Asia and in Eastern Africa, where the pathogens’ reservoir is represented by humans, and by <i>L. infantum</i> in Latin America and Mediterranean, where a dog is the main reservoir. Needle sharing by intravenous drug users has been reported for leishmania transmission.<br>• General symptoms may include fevers, night sweats, or weight loss | • Double quotidian fevers (twice daily fever spikes), greyish hyperpigmentation of face, hand, foot, and/or abdominal skin (referred to as kala-azar, occurring more often in South Asia regions) as well as hepatosplenomegaly, hepatomegaly without splenomegaly, and/or generalised adenopathy (East Africa). | • Largely non-specific but may reveal pancytopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Leptospirosis        | • Transmission occurs variably worldwide after exposure to water or soil contaminated with animal urine ( <i>Leptospira interrogans</i> ) such as rodents, cattle, or horses.<br>• May present with constitutional symptoms, non-productive cough, and/or myalgias                                                                                                                                                                                                                                                                                          | • Camel-back fevers (two fever peaks per week), relative bradycardia, conjunctival suffusion, jaundice, neck stiffness due to aseptic meningitis, and/or haemoptysis due to pulmonary haemorrhage                                                                                                                | • Hepatitis and markedly elevated total bilirubin, aseptic meningitis, and renal failure (Weil’s disease)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Polyarteritis nodosa | • A systemic vasculitis of adolescents and adults affecting small or medium sized muscular arteries that typically involves the renal and visceral vessels but spares the pulmonary circulation.<br>• Classic presentation is associated with rapidly accelerating hypertension, abdominal pain and bloody stools caused by vascular gastrointestinal lesions; diffuse muscular aches and pains; and peripheral neuritis, malaise, fever, and weight loss                                                                                                   | • Rapidly accelerating hypertension and Roth spots may be observed. Calf pain can be a distinctive clue                                                                                                                                                                                                          | • Largely non-specific but may reveal renal failure, anaemia, and elevated inflammatory markers. No association with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A third of the patients have serological evidence of chronic hepatitis B infection, which leads to the formation of immune complexes containing hepatitis B antigens that deposit in affected vessels |



| Cause                               | Clues in history                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Examination findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Laboratory/imaging findings                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polymyalgia rheumatica              | <ul style="list-style-type: none"> <li>An inflammatory condition, often in older adults (rare in adults &lt;50 years old) of unknown cause characterised by aching and morning stiffness of &gt;1 hour in cervical region, shoulder, and pelvic girdles. Musculoskeletal pain is usually present for ≥4 weeks, worsens with movements of the affected area, and typically interferes with usual daily activities.</li> <li>Systemic symptoms and signs are present in approximately a third of patients and include daily fevers, malaise or fatigue, anorexia, and weight loss. Rapid response to prednisone (&lt;20 mg/day). Can be associated with giant cell arteritis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proximal muscle weakness of shoulders and hips as well as occasional temporal artery region tenderness (due to subset of patients also presenting with giant cell arteritis).</li> <li>Epididymitis/orchitis/epididymal nodule may also be found on evaluation</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaemia and erythrocyte sedimentation rate &gt;40mm/h with exclusion of other rheumatological or musculoskeletal diseases</li> </ul>                                                                      |
| Psittacosis                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with bird contact, especially psittacine birds (<i>Chlamydia psittaci</i>).</li> <li>May present with symptoms of fever, non-productive cough, and/or pharyngitis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatosplenomegaly, pneumonia, blanching maculopapular eruptions, erythema multiforme, erythema marginatum, and/or erythema nodosum</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Largely non-specific but may reveal hepatitis and elevated inflammatory markers</li> </ul>                                                                                                                |
| Q fever                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with (but not limited to) farm, veterinary, or abattoir work, consumption of unpasteurised milk, and contact with aerosolised excreta from or contact with infected sheep, goats, or cattle (<i>Coxiella burnetii</i>).</li> <li>Patients potentially present with influenza-like illness symptoms</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Atypical pneumonia, hepatitis, hepatomegaly (without splenomegaly), relative bradycardia, splenomegaly (acute Q fever), culture-negative endocarditis, mycotic aneurysm, or vascular prosthesis infection</li> </ul>                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia, hepatitis, negative blood cultures, and/or elevated inflammatory markers (inflammatory markers can be normal in chronic infection presenting as endocarditis or vascular infection)</li> </ul> |
| Sarcoidosis                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>A multi-systemic granulomatous disease of unknown aetiology with a predilection for non-smoker adults &lt;40 years old, who present with vague systemic symptoms and multiple diagnostic clues such as cough, dyspnoea, and chest pain, but patients also often report fatigue, malaise, fever, and weight loss</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Peripheral lymphadenopathy, erythema nodosum, eye involvement with iritis or iridocyclitis, suppression of lacrimation with parotid gland swelling, dry eyes and mouth, splenomegaly, or hepatomegaly may be presenting manifestations.</li> <li>Lacrimal gland enlargement and epididymitis/orchitis/epididymal nodule may also be found on evaluation.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediastinal and hilar lymphadenopathy on chest imaging with the incidental finding of non-caseating granulomas</li> </ul>                                                                                 |
| Systemic lupus erythematosus (SLE)* | <ul style="list-style-type: none"> <li>A multisystem disorder that predominantly affects women of reproductive age, who may present with a wide variety of signs and symptoms often involving multiple organ systems.</li> <li>In fever of unknown origin, fevers tend to be daily, single fever spikes but less commonly may be intermittent and are not accompanied by chills (an important feature in differentiating bacterial infections)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients often have serositis (eg, pericarditis, pleuritis) as initial manifestation.</li> <li>Lacrimal gland enlargement; Roth spots; and epididymitis, orchitis, and epididymal nodule may also be found on evaluation</li> </ul>                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Largely non-specific but may reveal hepatitis, renal failure, anaemia, and elevated inflammatory markers (eg, C reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR))</li> </ul>               |
| Whipple disease                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Potential association seen among sewer workers but can also occur in general populations, particularly seronegative arthritis (<i>Tropheryma whippelii</i>)</li> <li>Symptoms may include chronic diarrhoea, arthralgias or arthritis, lymphadenopathy, and pleuritis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Predominantly morning temperature spikes, endocarditis, weight loss, localised lymphadenopathy, malabsorption, and malnutrition</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Largely non-specific but may reveal anaemia and low albumin</li> </ul>                                                                                                                                    |



Among several recent meta-analyses, fever of unknown origin affects males slightly more than females (49-79% v 43-55% respectively). Based primarily on observational data, patients with fever of unknown origin also present more often with a continuous prolonged fever pattern, rather than a recurrent fever pattern, for three weeks or more. Continuous fever patterns are defined as daily or near daily fevers, whereas recurrent fevers are defined as at least two episodes of fever with fever-free intervals of at least two weeks not related to empirical treatments. Several prospective and retrospective studies have shown that patients with recurrent fevers have a higher rate of undiagnosed illness as a cause for their presentation (47.6-50.0%) after evaluation compared with patients with a continuous fever periodicity (20.0-25.9%).

Patients can also present with or without additional symptoms or signs (such as anaemia of chronic illness or elevated inflammatory markers). In box 3 we list examples of physical findings associated with specific conditions in patients with fever of unknown origin.

**Box 3: Examples of physical findings\* associated with specific conditions in patients with fever of unknown origin**

- Camel-back fevers (two fever peaks per week)—Rat bite fever
- Conjunctival suffusion—Relapsing fever

- Double quotidian fevers (twice daily fever spikes)—Malaria, miliary tuberculosis
- Epididymitis, orchitis, or epididymal nodule—Behcet's disease, Epstein-Barr virus, renal tuberculosis
- Generalised lymphadenopathy—Epstein-Barr virus (primary infection), HIV, or hyper-IgD syndrome
- Hepatomegaly (without splenomegaly)—Hepatoma, metastatic liver disease, granulomatous hepatitis, rat bite fever, relapsing fever, or renal cell carcinoma
- Lacrimal gland enlargement—Rheumatoid arthritis and/or Sjögren's disease
- Localised lymphadenopathy—Cat scratch disease, hyper-IgD syndrome, lymphoma, Kikuchi's disease, or toxoplasmosis
- Morning temperature spikes—Miliary tuberculosis
- Oral ulcers—Behcet's disease or Crohn's disease.
- Perirectal pain or fluctuance—Perianal or prostatic abscess
- Relative bradycardia—Drug fever, factitious fever, or lymphoma
- Renal angle tenderness—Perinephric abscess, pyelonephritis (chronic), or renal cell carcinoma
- Roth spots—Atrial myxoma, endocarditis
- Spinal tenderness—Myeloproliferative disorder, preleukaemia, tuberculosis, or vertebral bacterial osteomyelitis

- Splenomegaly—Cat scratch disease, cirrhosis, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hyper-IgD syndrome, malaria, psittacosis, rat bite fever, rheumatoid arthritis, or subacute bacterial endocarditis
- \*When these signs are present they might help with ruling in a disease (that is, high specificity), but their absence does not rule out disease (low sensitivity).

**Minimal standard investigations**

Despite the use of routine laboratory tests, including cultures and serological examination, these methods in several studies have yielded the diagnosis in approximately a quarter of cases only. A recent meta-analysis of 19 prospective studies published between 1997 and 2021, with 2667 total cases, reported serological tests for microbial pathogens and autoimmune disorders have been the most useful in establishing an underlying diagnosis. Examination of blood smears are occasionally diagnostic, especially in patients with malaria or relapsing fevers.

Of the commonly used diagnostic imaging methods, a 2007 multicentre prospective study involving 73 patients reported sensitivities for diagnosis of underlying causes of 60% for plain-film chest radiography, 82% for chest computed tomography, 86% for abdominal ultrasound, and 92% for abdominal computed tomography. In two prior prospective studies involving 457 patients, transthoracic echocardiography was useful in only 13 of 258 (5.0%) tests, but it





should be pursued if potential diagnostic clues suggest cardiac disease (such as pericarditis or known heart valve abnormality).

According to the recent Delphi-generated consensus-based recommendations, the components of minimal standard investigations include:

- *Bloods* - Full blood count with differential, comprehensive metabolic panel including calcium and liver function tests, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, ferritin, thyroid-stimulating hormone, rheumatoid factor, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and antinuclear antibodies.
- *Microbiological investigations* - Blood cultures (minimal 3-sets with spacing, incubation 5 days), urine analysis (with addition of culture if there is significant pyuria) (minimal 1-set), HIV 1/2 serology, and tuberculin skin test or interferon-gamma release assay.
- *Imaging* - Must include both abdomen ultrasonography and posteroanterior-lateral view chest plain-film or chest/abdominal/pelvic computed tomography.

In table 4, we provide examples of specialised tests for select infectious and non-infectious inflammatory conditions helpful for suspected diseases associated with fever of unknown origin.

**Table 4: Examples of specialised tests for select infectious and non-infectious inflammatory conditions helpful for suspected fever of unknown-associated diseases**

| Disease                                                   | Test                                                                                                                              | Comment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cytomegalovirus (CMV)                                     | CMV IgM and IgG antibodies                                                                                                        | Should be used in patients with sore throat, fatigue, adenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, and atypical lymphocytosis who test negative for heterophil antibody and Epstein-Barr virus serology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dermatomyositis and polymyositis                          | Antinuclear antibody (ANA), creatine kinase (CK), anti-Jo-1 antibody, and anti-ARS (aminoacyl-tRNA synthetases/protein synthesis) | Should be suspected in patients who have muscle weakness with elevated levels of muscle enzymes such as CK (ranging from 5 to 50 times higher than the reference range). Approximately 80% of patients have a positive ANA (>1:40) with a speckled or nucleolar pattern (sensitivity 61%). Anti-ARS and Anti-Jo-1 antibodies are present in 20-40% of cases                                                                                                                                                                                         |
| Epstein-Barr virus (EBV)                                  | Heterophile antibody test, antibodies to viral capsid antigen (VCA) and nuclear antigen (EBNA)                                    | The heterophile antibody-latex agglutination with 10-20% atypical should be used in patients with sore throat, fatigue, adenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, and atypical lymphocytosis (sensitivity 56-75%; specificity 92-98%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis) | Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)                                                                                        | Although a histological biopsy showing vasculitis is preferred, ANCA testing is useful as a diagnostic marker in patients with pulmonary-renal syndrome, rapidly progressive renal failure, mononeuritis multiplex, or pulmonary haemorrhage (sensitivity 66%; specificity 98%)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hepatitis C (HCV)*                                        | HCV IgM and IgG antibodies                                                                                                        | Tests should be used in patients with a history of injection substance use disorder, multiple sex partners with suspected or confirmed underlying cirrhosis, lichen planus, porphyria cutanea tarda, cryoglobulinaemia, membranoproliferative glomerulonephritis, insulin resistance, and malignancies such as hepatocellular carcinoma or B cell lymphoproliferative disorders (sensitivity and specificity >95%)                                                                                                                                  |
| Human immunodeficiency virus (HIV)                        | Combination HIV antigen-antibody immunoassay                                                                                      | Immunoassay should be considered in patients with fever, chills, night sweats, fatigue, myalgia, lymphadenopathy, headache, sore throat, diarrhoea, and opportunistic infections plus a history of high risk sexual activity or and substance use disorders (sensitivity 99%; specificity 100%)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rheumatoid arthritis                                      | Rheumatoid factor (RF), anticyclic citrullinated peptide antibodies                                                               | A positive RF titre does not provide a definitive diagnosis (sensitivity 69%, specificity 85%). Detection of anticyclic citrullinated peptide antibodies provides further diagnostic information (sensitivity 67%; specificity 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sjögren's syndrome                                        | Antinuclear antibody (ANA)                                                                                                        | Diagnosis should be suspected in patients who have dryness of the mouth and eyes. Patients have a positive ANA test result (>1:40) with a speckled pattern (sensitivity 48%; specificity 52%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Systemic lupus erythematosus (SLE)                        | Antinuclear antibody (ANA), anti-double stranded DNA antibodies, and anti-Smith antibodies.                                       | SLE should be suspected in women of childbearing age with arthritis; mucositis; and renal, haematological, or central nervous system involvement. More than 95% of patients have a positive enzyme-linked immunosorbent assay ANA (>1:40) with a homogenous, speckled, or peripheral pattern (sensitivity 82%, specificity 80%). Anti-double stranded DNA antibodies are considered hallmark of this condition (sensitivity 70%, specificity 95%). Anti-Smith antibodies are included in the diagnostic criteria (sensitivity 40%, specificity 98%) |





\* The “serological window” refers to the 8 week period from HCV infection to seroconversion. If acute infection occurs within this time, HCV-ribonucleic acid (RNA) test is recommended, and antibody retest after 8 weeks.

### Verification of fever

In patients with normal inflammatory markers (such as erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein) and absence of anaemia of chronic illness, the recent Delphi consensus panel guidelines recommend to verify fevers objectively during your initial evaluation before completing further investigations, and also exclude factitious fevers.

Taking into consideration the diurnal nature of the normal temperature cycle, morning nadir (6-8am) and late afternoon apex (4-6pm) temperature measurements should be documented for patients admitted to hospital. Patients managed in the outpatient setting should be instructed to keep a fever log of both morning and late afternoon temperatures, the site of measurement, and instrument used. Delphi panel guidelines also recommend that researchers and clinicians indicate the fever threshold used, the anatomical site at which temperatures are taken, and the specific instrument used to measure temperatures so as to improve scientific and clinical communication when fever is reported in clinical investigations. While there is no one agreed anatomical site or instrument to be used in routine clinical care or research, contact thermometers that are placed

on the forehead or in the mouth, ear, axilla, or rectum are preferred over non-contact infrared devices for monitoring patients' temperatures. From a practical perspective, it is important to document the site at which measurement is taken when verifying fever given the variation in temperature at different sites of the body.

Characteristics more likely to be associated with factitious fever include markedly elevated temperatures ( $>41.1^{\circ}\text{C}$ ), discrepancy between simultaneous oral and rectal temperatures, lack of diurnal temperature variation, rapid defervescence, absence of fever related tachycardia, disparity between the physical examination and temperature recording, and a history of other factitious illnesses (such as factitious disorder imposed on self, formerly known as Munchausen's syndrome).

### Referral to establish diagnosis

After completion of initial evaluation, refer patients to a specialist in fever of unknown origin, who may vary according to area of practice, such as internal medicine, infectious diseases, or rheumatology. After referral, further potential diagnostic clues may be assessed in the patient's history and physical examination, and additional laboratory or specialised imaging studies undertaken (such as fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography (18FDG-PET/CT)). A timely referral may reduce unnecessary expensive diagnostic investigations.

### Nuclear medicine

The first consensus guideline for the appropriate use of nuclear medicine for adults with fever of unknown origin was recently published. The preferred imaging technique is 18FDG-PET/CT for adults, which allows detection and localisation of foci of hypermetabolic lesions with high sensitivity because of the 18FDG uptake in glycolytically active cells that may represent inflammation, infection, or neoplasia.

- Pooled data from this guideline and several other meta-analyses demonstrate diagnostic yields for underlying causes of 84-98% for 18FDG-PET/CT.
- Patients with infection or malignancy benefited more from 18FDG-PET/CT than those with non-infectious inflammatory disorders.
- 18FDG-PET/CT is useful for detection of mural inflammation or luminal changes of extracranial arteries in patients with suspected giant cell arteritis, a large vessel vasculitis commonly associated with polymyalgia rheumatica and fever of unknown origin.
- Among patients with fever of unknown origin, those with a negative 18FDG-PET/CT result were approximately six times more likely to have spontaneous remission of fever than patients with positive results (risk ratio 5.6 (95% CI 3.4 to 9.2),  $P<0.001$ ).

These findings suggest that 18FDG-PET/CT imaging may be performed early in the disease



course, after a patient fulfills criteria for fever of unknown origin and the underlying cause remains uncertain. It could provide prognostic information if negative, particularly when scans are used among patients with unintentional weight loss of at least 5.0% over the previous six months and anaemia of chronic illness (such as haemoglobin <10.7g/L). However, a limitation of 18FDG-PET/CT is differentiating pathology from the normal physiologic uptake of 18FDG in the brain, bowel, urinary tract, liver, spleen, and, to varying degrees, bone marrow. Barriers to use include limited access in some geographical locations and the costs of performing scans.

### **Venous duplex imaging**

Few reports have listed venous thrombosis as a cause of fever of unknown origin, with the prevalence ranging from 2.0% to 6.0%. In a two year retrospective study of 44 patients meeting the 1961 classic criteria for fever of unknown origin, three (6.0%) were diagnosed with lower extremity venous thrombosis as the cause. Symptoms and signs of venous thrombosis (such as leg swelling) were lacking among these patients. For cost-effective use, venous duplex imaging is best reserved for when all other initial diagnostic testing methods have not elicited an explanation.

### **Invasive and molecular diagnostic investigations**

Bone marrow aspirate and biopsy are usually only worth undertaking if there are abnormal complete blood cell counts present in the initial

work-up. In three observational studies of 168 adults with fever of unknown origin, bone marrow aspirate and biopsies contributed to the diagnosis in about a quarter of cases. Histopathological examination of tissues obtained by excisional biopsy, needle biopsy, or laparotomy in most published series resulted in an appropriate diagnosis in fewer than half of the cases but should be considered when the cause of fever remains unidentified in the presence of a potential diagnostic clue (such as lymph node or pleural biopsy in a suspected case of tuberculosis with pleural effusion).

Molecular diagnostic assays, such as broad-based molecular methods (for example, next-generation sequencing, multiplex and universal 16S ribosomal RNA (rRNA) gene polymerase chain reaction followed by Sanger sequencing, and broad fungal sequencing using the D1/D2 region of the large subunit of the 28S rRNA gene and the internal transcribed spacer region) and pathogen-specific imaging, have received widespread attention. One recent systematic review involving 17 patients from eight studies published from 2000 to 2020 reported that 13 of 24 (54.2%) molecular assays were helpful in reaching a final infection diagnosis. Additionally, a 2023 single centre, two year, retrospective study involving 149 patients reported early use (within 3 days from admission) of metagenomic next-generation sequencing methods detected 190 infecting pathogens (including fastidious/non-culturable pathogens such as *Brucella melitensis*, *Mycobacterium*

tuberculosis, and *Leishmania donovani*) compared with 73 detected by traditional microbiology methods. With our current knowledge base and limited access, molecular methods should be reserved for patients referred to a fever of unknown origin specialist for unexplained fevers due to suspected infections.

### **How is it managed?**

Withhold therapy whenever possible until the underlying cause of the fever has been determined so that treatment can be tailored to a specific diagnosis. This approach is based on the observation that non-specific treatment rarely cures fevers and has the potential to delay reaching a final underlying diagnosis. Some clinicians may favour a practical approach for managing febrile illnesses and employ empirical antimicrobial therapy or corticosteroids before undertaking expensive diagnostic exercises. However, this approach is less likely to succeed in patients with fever of unknown origin and may obfuscate diagnoses needing specific treatment as an underlying cause. Box 4 lists exceptions to withholding therapy.

#### **Box 4: Situations in which empirical therapy should not be withheld**

- High risk of serious bacterial infection among discovered immunocompromised or neutropenic patients



- Start empirical broad-spectrum antipseudomonal antimicrobial therapy after obtaining appropriate cultures
- Patients with suspected giant cell arteritis and visual complaints
- Start corticosteroid treatment due to the high risk of permanent visual loss, and undergo urgent confirmation or exclusion of the diagnosis using biopsy or imaging. Be aware that corticosteroid can reduce the sensitivity of diagnostic tests
- High risk of sepsis in patients who are not immunocompromised or neutropenic but are haemodynamically unstable
- Consider appropriate spectrum antibiotic treatment for the particular infection under consideration
- If high clinical suspicion for tuberculosis (for example, patients presenting from or within a highly prevalent area)
- Consider anti-tuberculosis therapy before appropriate diagnostic tests return

### When should I refer?

Immediately refer any outpatient with confirmed or suspected fever of unknown origin for inpatient hospital evaluation and treatment if the patient is haemodynamically unstable, is clinically deteriorating fast, has suspected giant cell arteritis, there is a high suspicion of *Mycobacterium tuberculosis* infection, or in the initial course of evaluation is found to be immunocompromised or neutropenic with fevers.

For patients without these immediate concerns, refer to a specialist (such as internal medicine, infectious diseases, or rheumatology) in fever of unknown origin when the cause remains uncertain after completing initial evaluation, or seek further management advice regarding potentially underlying diseases. In a 2017 retrospective study from the Netherlands involving 236 hospitalised patients who remained undiagnosed despite extensive evaluations and referred to a fever of unknown origin specialist for second opinion reported a final diagnosis or resolution of fever in 68.2% of cases evaluated using a standardised diagnostic protocol with early access to specialised diagnostic methods. Among the patients remaining undiagnosed, the authors reported the prognosis as good, with an overall mortality of 2.1% (unrelated to their febrile disease) after a median follow-up of 23 months. The benefit of referral to a fever of unknown origin specialist should therefore be considered in patients with confirmed fever with or without elevated inflammatory markers that remains undiagnosed after completing initial evaluation in a generalist setting.

<https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-080847>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



## GROEP A-STREPTOKOKKENINFECTIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP EN (MOGELIJKE) VERWIKKELINGEN

Men merkt sinds twee jaar een landelijke stijging op van het aantal invasieve infecties met groep A-streptokokken (GAS) met een statistisch significante toename van 20% t.o.v. de voorgaande jaren. Zwangeren hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop van zo'n infectie, wat zal blijken aan de hand van de ziektegeschiedenis van onderstaande casus.

### Casus:

Een dame, 33 jaar oud (gravida 2, para 1), is 36 weken zwanger.

- Voorgeschiedenis
  - Haar algemene en obstetrische voorgeschiedenis is blanco en de zwangerschap verloopt ongecompliceerd.
  - Bij een zwangerschapsduur van 36 weken neemt ze echter contact op met haar verloskundige omwille van pijn in de onderrug en onderbuik, misselijkheid, braken en diarree.
- Verder verloop:
  - De verloskundige treft 2 uur later bij de fysieke beoordeling een matig zieke vrouw aan.
  - Op dat ogenblik zijn de foetale harttonen afwezig.
  - Hierop wordt patiënte met spoed naar de verloskamers van het dichtstbijzijnde ziekenhuis overgebracht.
- Klinisch en echografisch beeld:
  - De BD bedraagt aldaar 90/65 mmHg, de hartfrequentie 90/min en de temperatuur 37,5 °C.
  - De uterus is continu gespannen.
  - Echo toont aan dat de foetus overleden is zonder verdere echografische afwijkingen.
  - Hierna – 3 uur na het aanvankelijke telefonische contact – collabeert de patiënte plots.
  - Er is sprake van forse dyspneu, een zuurstofsaturatie van 70%, cyanose, een gemarmerde huid en een onmeetbare BD en ze kreunt bij aanspreken.
- Verdere aanpak:
  - Men brengt haar vlot over naar de afdeling Intensive Care (IC), en daar krijgt ze hemodynamische en respiratoire ondersteuning.
  - Zowel door de intensivist als door de gynaecoloog vindt er overleg plaats met een derdelijnscentrum.
  - 'Een intra-uteriene vruchtdood op basis van een loslating van de placenta' staat hoog in de differentiaaldiagnose omwille van de buikpijn in combinatie met de overleden foetus bij eerste presentatie.
- Mogelijk is er hierna een vruchtwaterembolie opgetreden die tot shock geleid heeft.
- Zo'n anderhalf uur na de collaps lukt er pas een eerste bloedafname nadat de patiënte op de IC gestabiliseerd is.
- Inzet diagnosestelling: er wordt gedacht aan respiratoire en cardiale problematiek:
  - Cardiale echografie: men vindt een goede linkerventrikemfunctie en een slanke rechter ventrikel zonder pericardeffusie.
  - CT-thorax-abdomen in zijligging: toont uitgebreide vlekkerige matglasafwijkingen, een beeld dat het meest past bij longoedeem, zonder aanwijzingen voor een longembolie.
- Overbrenging naar derdelijnscentrum:
  - Dit gebeurt omwille van de zorgelijke klinische conditie.
  - Ze wordt voor de overplaatsing nog niet behandeld met antibiotica.
  - Circa 7 uur na het eerste contact met de verloskundige komt ze toe in het derdelijnscentrum.
  - De patiënte is perifeer gemarmerd met een hartfrequentie van 140/min.
  - De vitale parameters zijn relatief stabiel bij toediening van noradrenaline en vasopressine in maximale dosering.



- Ondertussen zijn een primaire cardiale en respiratoire oorzaak van de shock uitgesloten.
- In de differentiaaldiagnose blijft een vruchtwaterembolie hoog staan, maar wegens het fulminante beeld denkt men nu ook aan een septische shock.
- De patiënte wordt direct na aankomst intraveneus behandeld met ceftriaxon en metronidazol.
- Aanvullend onderzoek laat geen aanwijzingen zien voor obstructieve of cardiogene shock.
- Er is sprake van diffuse intravasale stolling en daarom wordt patiënte behandeld met stollingsproducten en uitgebreide intraveneuze volumesuppletie.
- Finaal verloop:
  - Er ontstaan circa 2 uur na aankomst in het derdelijnscentrum afwijkingen op het eeg.
  - Hierna valt de 'cardiac output' weg en moet de patiënte gereanimeerd worden.
  - Op dat ogenblik is er 6 cm ontsluiting.
  - Er is geen vaginale baring mogelijk en men besluit om een perimortem sectio uit te voeren.
  - Er wordt tijdens de ingreep 200 ml aan stolsels en oud bloed uit de buikholte gehaald.
  - Een levenloze neonat wordt geboren, maar het vruchtwater is helder en er

zijn geen aanwijzingen voor een loslating van de placenta.

- Men besluit om patiënte te ondersteunen met extracorporele membraanoxygenatie (ECMO), maar omwille van het ondervulde circulatoire systeem is de benodigde bloedflow echter niet goed te verkrijgen.
- Er wordt na ruim 1 uur besloten om de reanimatie stop te zetten, dat is zo'n 10 uur na de eerste presentatie.

#### *Postmortale uitslagen:*

- Er volgen bacteriële kweken:
  - Bij de moeder: bloed, neus, vagina, endo- en myometrium.
  - De placenta.
  - Bij de foetus: rectum, huid, long en milt.
- Ze zijn allen positief voor bèta-hemolytische streptokokken van Lancefield groep A, ofwel *Streptococcus pyogenes* en de bacteriestam is gevoelig voor penicilline en ceftriaxon.
- Obductie geeft de volgende resultaten:
  - Het overlijden kan verklaard worden door meerdere orgaanbloedingen als gevolg van diffuse intravasale stolling bij een septische shock op basis van een GAS-bacteriëmie.
  - Er is in het cavum uteri sprake van hemorrhagische veranderingen en chronisch actieve ontsteking met clusters bacteriën.
  - Meer dan 70% van de uterus is necrotisch.

- Obductie van de pasgeborene geeft hetzelfde beeld van sepsis en hemorrhagische veranderingen in meerdere organen.
- Pathologisch onderzoek van de placenta:
  - Laat een normale ontwikkeling zien met intervillous en perivillous fibrine met clusters van grampositieve bacteriën.
  - Microscopisch onderzoek wijst uit dat het om bètahemolytische streptococci van groep A gaat.
  - Een opstijgende infectie vanuit de vagina lijkt minder waarschijnlijk omdat een ontstekingsreactie in de vliezen ontbreekt.
- Meest waarschijnlijk is het beeld te verklaren door een hematogeen verspreide bacteriële infectie.

#### *Beschouwing:*

##### **Groep A-streptokokken:**

- Het overlijden van de patiënte en haar ongeboren kind was het gevolg van een infectie met *Streptococcus pyogenes*:
  - Betreft een bèta-hemolytische streptokok van groep A, een grampositieve bacterie.
  - Deze geeft in het grampreparaat het beeld van kokken die ketens vormen.
  - Er is volledige bloedhemolyse, oftewel 'bèta-hemolyse' zichtbaar op de bloedagarplaat.
- Als commensaal kan *S. pyogenes* aanwezig zijn in de keel, op de huid of in de vagina,



maar kan ook diverse ziektebeelden veroorzaken:

- Dit kan variëren van lichte huidinfecties en faryngitis tot levensbedreigende ziektebeelden zoals puerperale sepsis en fasciitis necroticans (necrotiserende wekedeleninfectie).
- Wanneer de streptokok doorgedrongen is tot compartimenten in het lichaam die steriel behoren te zijn, zoals de diepere weefsels in de bloedbaan, dan spreekt men van een invasieve GAS-infectie.
- Deze invasieve infecties hebben als kenmerk een ernstig beloop met een hoge morbiditeit en mortaliteit.

#### **Ziektebeeld:**

- GAS geven grote hoeveelheden toxines af die op hun beurt een massale activatie geven van T-helpercellen en daarbij komen cytokines vrij die een brede cascade in gang zetten.
- Kan leiden tot vasodilatatie, endotheelschade, verhoogde vasculaire permeabiliteit en stollingsproblemen, zoals verminderde fibrinolyse en versterkte tromboseneiging mogelijk met diffuse intravasale stolling als gevolg.

#### **Epidemiologie:**

- Men kan GAS onderverdelen in verschillende subtypen, waarbij de subtypen M1 en M3 met een ernstiger beloop van een GAS-infectie in verband gebracht worden:

- Er is sinds maart 2022 een aanzienlijke stijging te zien van het aantal invasieve GAS-infecties op landelijk niveau.
- Deze stijging behelst ook het aantal meldingen van puerperale koorts of sepsis.
- Wat opvalt is het feit dat sinds december 2022 meer dan 50% van de getypeerde GAS-stammen de M1-variant betreft, namelijk de M1uk-variant, en juist deze variant geeft een verhoogde toxineproductie in vergelijking met de eerdere M1-variant.
- 42% van de GAS-stammen bestaat sinds december 2023 uit de M3-variant:
  - Inmiddels is deze variant dominanter aanwezig.
  - Men ziet deze variant relatief vaak bij patiënten met een invasieve pneumonie, meningitis en bot- of gewrichtsinfectie met GAS.

#### **Behandeling:**

- Bij het streptokokkentoxischeshocksyndroom (STSS) bestaat deze primair uit behandeling met een bèta-lactamantibioticum:
  - Betreft bij voorkeur benzylpenicilline in een dosering van 6 maal daags 2 miljoen eenheden intraveneus.
  - Advies geldt om daarnaast clindamycine 3 maal daags 600 mg toe te voegen.
  - Clindamycine remt de proteïnesynthese (toxineproductie), ook die van het superantigeen.

- Men moet ook de intraveneuze toediening van immunoglobulines overwegen als er 6 uur na het begin van de behandeling geen klinische verbetering te zien is.

#### **Aanbevelingen:**

- Een STSS stond in het geval van de casus niet bovenaan in de differentiaaldiagnose:
  - Had ook te zien met het feit dat er geen aanwijzingen waren voor een hevige infectie.
  - Er was geen koorts, het leukocytenaantal bedroeg  $12 \times 10^9/l$  – een lichte leukocytose is in de zwangerschap fysiologisch – en de CRP-concentratie bedroeg 45 mg/l.
  - Dit alles heeft ertoe geleid dat ze niet direct empirisch behandeld is met AB, maar pas 4 uur na de collaps.
- Ondertussen zijn er helaas in het land meerdere gevallen geweest van zwangeren met een fulminante ziekte waarvan achteraf bleek dat een GAS-infectie de oorzaak was.
- In het geval van de casus had de patiënte buikklachten, maar bij anderen stonden klachten van een faryngitis meer op de voorgrond.
- Er treedt na de eerste ziekteverschijnselen plots een verslechtering op in materele hemodynamica, vaak met foetale en maternale sterfte tot gevolg.
- Een systematische afweerreactie loopt bij zwangere vrouwen vaak atypisch omdat zwangerschap leidt tot een veranderde immuunrespons, en dat maakt het vaak





lastig om een infectie vroegtijdig te herkennen.

- Daarom geldt het advies om zwangere patiënten met een onverklaarbare shock te behandelen zoals bij een sepsis.

#### *Bijkomende adviezen:*

- Verder geldt het volgende advies:
  - Niet alleen bij kraamvrouwen, maar ook bij zwangeren met een fulminant ziektebeeld moet men denken aan een invasieve GAS-infectie.
  - Men moet dus deze diagnose laagdrempelig in de differentiaaldiagnose opnemen.
- Dan is toevoeging van clindamycine en intraveneus immuunglobulines aan de reeds ingezette overige behandelingen van grote waarde.
- Voor verloskundigen en huisartsen geldt het advies om laagdrempelig te overleggen met de gynaecoloog wanneer ze zieke zwangere patiënten zien.
- Het is tevens raadzaam om bij een zwangere met onverklaarbare shock vroegtijdig multidisciplinair overleg te hebben tussen de gynaecoloog intensivist, arts-microbioloog of internist-infectioloog en eventueel de kinderarts.

#### *Besluit:*

- Een invasieve GAS-infectie gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit:

- Hierbij kan vroegtijdige diagnosestelling en behandeling levensreddend zijn.
- Hierbij is remming van de toxineproductie cruciaal.
- De incidentie van shock op basis van een fulminante GAS-infectie lijkt toe te nemen.
- Daarom geldt het advies om: hierop bedacht te zijn en bij zwangeren met een onverklaarde shock steeds een empirische antibiotische behandeling in te zetten.

*Ned Tijdschr Geneeskd september 2024 pag. 43-47.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



# Medische Beeldvorming

## DE WAARDE VAN AI BIJ DETECTIE VAN FRACTUREN VAN DE CWK

Een snelle en goede herkenning van fracturen van de cervicale wervels (CWK) is erg belangrijk, en vooral als het gaat om fracturen met een indicatie voor stabiliserende behandeling. Vraag is of artificiële intelligentie (AI) ons hierbij kan helpen?

### Beschouwing:

- CWK's kunnen bij traumapatiënten instabiliteit en schade aan het ruggenmerg veroorzaken.
- Als op basis van de CT-scan de diagnose CWK-fractuur niet of met vertraging gesteld wordt, kan de prognose van deze patiënten verslechteren.
- De diagnostische accuratesse en efficiëntie van de CT-beoordeling door de radioloog zou door fractuurdetectie door AI kunnen verbeteren, wanneer deze toepassing uitgebreid gevalideerd wordt.
- Men zag in eerdere validatiestudies wisselende resultaten van AI:
  - Deze waren ontwikkeld voor fractuurdetectie op CT-CWK-scans.
  - De sensitiviteit varieerde van 55-92% en de specificiteit van 89-97%.

- Er is in het verleden aangetoond dat de diagnostische accuratesse van AI kan variëren wanneer deze toegepast wordt bij andere populaties dan waarvoor zij oorspronkelijk ontwikkeld was en daarom werd in een uitgebreide database van Nederlandse patiënten de AI-toepassing voor de detectie van CWK-fracturen op CT-scan onderzocht:
  - In eerdere studies werd er geen onderscheid gemaakt tussen fracturen met en zonder indicatie voor stabiliserende therapie.
  - Nochtans is de stabiliteit van een fractuur een belangrijke determinant voor fractuurmanagement, zoals stabiliserende therapie.
- In dit onderzoek werd de diagnostische accuratesse van AI bij fractuurdetectie op de CT-CWK vergeleken met die van de dienstdoende radiologen:
  - Daarnaast werd er onderzocht hoe vaak er een indicatie was voor stabiliserende therapie bij fracturen die door de radiologen gemist waren, maar wel door AI gedetecteerd waren.

- Het artikel dat volgt is een sterk ingekorte bewerking van de oorspronkelijke publicatie.

### Methode:

- Er werd in deze studie naar diagnostische accuratesse een retrospectieve database gebruikt:
  - Deze bestond uit CT-scans van traumapatiënten uit een level-1 traumacentrum.
  - Deze patiënten waren in de periode augustus 2007- juni 2014 op CWK-fracturen gescreend.
  - Een leeftijd < 18 jaar en pathologische fracturen waren exclusiecriteria.
- De onderzochte AI-toepassing is actueel de enige vorm van AI met een Europees veiligheidskeurmerk (CE) en goedkeuring van de FDA voor CWK-fractuurdetectie:
  - De AI-output bestond uit fractuurdetectie (ja/nee).
  - Als er een fractuur gedetecteerd was, volgde een sagittale CT-doorsnede van de fractuur.
- De referentiestandaard werd als volgt bepaald:



- In het geval van scans waarop volgens de dienstdoende radioloog geen fractuur zichtbaar was, werd het patiëntendossier tot juli 2022 doorzocht.
- Gebeurde onder meer op CT- en MRI-verslagen met vermelding van een CWK-fractuur.
- Daarnaast werden aanvankelijk negatieve scans waarop AI een fractuur gedetecteerd had, opnieuw door twee radiologen beoordeeld.
- Alle scans met een fractuur werden door een neuroradioloog bekeken voor de fractuurbeschrijving en door drie neurochirurgen voor fractuurclassificatie en de bepaling van de indicatie voor stabiliserende therapie (harde halskraag of operatieve fixatie).
- De AI-output en de verslagen van de dienstdoende radioloog werden vergeleken met de referentiestandaard.
- De sensitiviteit, specificiteit en algehele accuratesse met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de AI-toepassing en de dienstdoende radioloog werden met de McNemar-toets vergeleken:
  - De positief en negatief voorspellende waarden (PVW en NVW) werden met relatief vergelijkende waarden vergeleken.

- Er werd als grens voor statistische significantie een tweezijdige  $\alpha = 0,05$  gehanteerd.

#### *Resultaten:*

- 285 van de in totaal 2693 scans werden geëxcludeerd:
  - Om technische redenen konden 40 scans niet geanalyseerd worden.
  - Er werden 2368 scans geanalyseerd.
  - De mediane leeftijd van de patiënten was 48 jaar met als uitersten 18-97 en 61% ( $n = 1441$ ) was van het mannelijke geslacht.
- Volgens het radiologieverslag waren er op 195 scans fracturen zichtbaar, op 8 scans waren er fracturen bij follow-up gezien:
  - AI detecteerde op 47 van de 2165 aanvankelijke negatieve scans fracturen.
  - Twee radiologen beoordeelden 18 van deze 47 scans als terecht positief.
- Dit resulteerde in een referentiestandaard van 221 scans met fracturen op een totaal van 2368 (fractuurprevalentie: 9,3%); bij 133 fracturen was er een indicatie voor stabiliserende therapie:
  - AI detecteerde fracturen op 158 van de 221 scans, radiologen op 195 van de 221.
  - AI gaf een juiste uitslag bij 2118 van de 2147 scans zonder fracturen, de radiologen bij 2130 van de 2147 scans.

- Volgt een tabel waarin de diagnostisch accuratesse van AI met de beoordeling door radiologen vergeleken wordt.
- Radiologen detecteerden 59 van de 63 scans met fracturen die AI miste.
- Omgekeerd detecteerde AI 22 van de 26 scans die door de radiologen gemist waren:
  - Er was bij 30 van de 63 door de AI gemiste fracturen een indicatie voor stabiliserende therapie versus 4 van de 29 door de radiologen gemiste fracturen ( $p < 0,001$ ).
  - AI detecteerde alle fracturen met een indicatie voor stabiliserende therapie die door de radiologen gemist waren.
- Er was 1 uitzondering van een unilaterale facetfractuur die door beiden gemist was, maar tijdens follow-up gedetecteerd werd.

#### *Beschouwing:*

- Dienstdoende radiologen detecteerden in deze studie naar diagnostische accuratesse van AI statistisch significant meer CWK-fracturen op CT-scan dan AI, waaronder significant meer fracturen met een indicatie voor stabiliserende therapie:
  - De sensitiviteit, PVW, NVW en algehele accuratesse van de radiologen waren significant beter dan die van AI.
  - De specificiteit van AI was vergelijkbaar met die van de radiologen.



| Parameter           | AI % (95%-BI)    | radioloog % 95%-BI) | p-waarde |
|---------------------|------------------|---------------------|----------|
| sensitiviteit 0,001 | 71,5 (65,5-77,4) | 88,2 (84,0-92,5)    | <        |
| specificiteit       | 98,6 (98,2-99,1) | 99,2 (98,8-99,6)    | 0,07     |
| accuratesse 0,001   | 96,1 (95,3-98,9) | 98,2 (97,6-98,7)    | <        |
| PVW 0,02            | 84,5 (79,2-89,7) | 92,0 (88,2-95,6)    |          |
| NVW 0,001           | 97,1 (96,4-97,8) | 98,8 (98,3-99,3)    | <        |

- In deze studie laat onderzoek naar de interpretatie van CT-scans van de CWK door radiologen en spoedartsen een specificiteit zien die vergelijkbaar is met die van AI:
  - Dit onderstreept de potentie van AI als triage-instrument, door bvb. de scans waarop de AI een fractuur detecteert met prioriteit in de werklijst van de radioloog weer te geven.
  - De sensitiviteit van beoordeling door radiologen en spoedartsen (87%-100%) bleek echter in meerdere studies beduidend beter te zijn dan die van de AI-toepassing.
- Men zou een hogere sensitiviteit verwachten dan er nu gevonden is, omdat deze AI getraind was op data van 8000 scans waarvan bijna de helft met fracturen:
  - Dit verschil in diagnostische accuratesse tussen een interne en externe validatiestudie wordt vaker geobserveerd.
  - Wordt toegeschreven aan verschillen tussen de populatie waarmee de AI-

toepassing ontwikkeld is en de populatie waarop ze getest wordt.

- De relatief lage sensitiviteit is een van de redenen dat een zelfstandige applicatie dan wel inzet van deze AI als screeningsinstrument op dit ogenblik nog niet verantwoord is:
  - AI mist immers veel fracturen.
  - Hieronder zijn er ook fracturen met een indicatie voor een stabiliserende therapie.
- De AI detecteerde het merendeel van de fracturen die door de dienstdoende radiologen aanvankelijk over het hoofd gezien waren, en daaronder waren er enkele met een indicatie voor stabiliserende therapie:
  - Dit is een bevinding die de potentie onderstreept van deze AI als aanvulling op de radioloog en ook andere specialisten op de dienst Spoedgevallen als een 'tweede paar ogen' om de algemene diagnostische accuratesse en workflow in de klinische praktijk te verbeteren.

- Deze resultaten vormen een grond voor bredere integratie van deze AI-toepassing in de Nederlandse klinische praktijk.
- Deze AI-toepassing is momenteel nog niet in het vergoedingsstelsel opgenomen:
  - Mogelijk zijn om dit te bereiken nog prospectieve (kosten)effectiviteitsstudies nodig waarin de diagnostische accuratesse van radiologen met en zonder ondersteuning door AI vergeleken wordt.
  - Verder zijn er wellicht studies nodig die laten zien in hoeverre de prestaties van deze AI-toepassing na verdere ontwikkeling verbeteren.

#### *Sterke en zwakke punten:*

- Sterke punten van de studie:
  - Het grote aantal scans in de database.
  - De uitvoering en de multidisciplinaire validatie van de referentiestandaard.
  - De aandacht voor stabiliteit van de fracturen in de dataset.
- Een zwakker punt: de validatie van scans met en zonder fracturen voor de referentiestandaard vond op verschillende wijzen plaats.



*Tot slot:*

- Dit onderzoek vond in een level1-traumacentrum plaats en daarom was de fractuurprevalentie relatief hoog.
- De algehele accuratesse, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde zijn afhankelijk van de fractuurprevalentie.
- Deze uitkomsten kunnen dus niet direct geëxtrapoleerd worden naar situaties met andere fractuurprevalentie.

*Ned Tijdschr Geneeskd oktober 2024 pag. 52-54.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Orthopedie

### OSTEOPOROTISCHE WERVELINZAKKINGSFRACTUUR: VOORKEURSBEHANDELING ?

Een veel voorkomende complicatie van osteoporose zijn wervelinzakkingsfracturen. Vaak gaan ze gepaard met langdurige gezondheidsproblemen en geven ze een verhoogd risico op overlijden.

#### Beschouwing:

- Conservatieve therapie is de standaardbehandeling van pijnlijke osteoporotische wervelinzakkingsfracturen (OWIF's).
- De percutane vertebroplastiek (PV) is een alternatieve behandeling: hierbij wordt het polymeer polymethylmethacrylaat (PMMA) geïnjecteerd in het wervellichaam:
  - Men zag wisselende resultaten wat betreft de effectiviteit van PV bij een acute OWIF tijdens verschillende gerandomiseerde studies (RCT's).
  - Bij chronische OWIF's is er nog geen geblindeerde studie uitgevoerd naar de effectiviteit van PV.
- In deze context werd de VERTOS V-studie opgezet omwille van de beperkte gegevens over PV bij patiënten met een chronische OWIF en de waargenomen aanhoudende klachten bij patiënten die conservatief behandeld werden.
  - Dit initiatief ging uit van de hypothese dat patiënten met een chronisch

pijnlijke OWIF mogelijk baat hebben bij PV.

- Daarom werd er een gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de pijn en kwaliteit van leven van patiënten met een chronische OWIF die PV ondergingen in vergelijking met patiënten die een actieve controle-interventie kregen.

#### Uitvoering:

##### Patiëntenselectie en blinding:

- Voor deelname aan dit onderzoek kwamen patiënten met een chronisch pijnlijke OWIF in aanmerking:
  - Vanaf mei 2013 tot juni 2019 vond de werving plaats.
  - Inclusiecriteria waren de volgende: een leeftijd van 50 jaar of ouder, lokale rugpijn gedurende minstens 3 maanden met een pijnscore van 5 of hoger op de visueel analoge schaal (VAS: score 0-10), verlies van wervelhoogte van >15% op RX van de wervelkolom, een verminderde botdichtheid en botoedeem bij MRI-ondetzoek.
- De pijnscore werd voor randomisatie vastgesteld door een medisch specialist:
  - Uitsluitingscriteria waren ernstige hart- of longproblemen, onbehandelbare

stollingsproblemen of het vermoeden van een onderliggende ziekte.

- De studie werd als een geblindeerde schijn ('sham')-RCT opgezet en in het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis uitgevoerd.
- Aan het onderzoek namen in totaal 80 patiënten deel:
  - Aan de deelnemers werd een dag na de interventie gevraagd om te raden welke procedure ze ondergaan hadden.
  - Alle bijwerkingen werden geregistreerd.
- Deelnemers en artsen waren gedurende de follow-upperiode voor de interventie geblindeerd en cross-over tussen onderzoeksgroepen was niet toegestaan.

##### Gegevensverzameling:

- Hoofddoel: een vergelijking maken van de gemiddelde pijnverlichting tussen de PV-groep en de controlegroep op basis van de VAS-score gedurende de follow-upperiode.
- Er waren ook secundaire doelen, namelijk een vergelijking van wat betreft de gemiddelde veranderingen in de aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven ('Quality of live questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis'; QUALEFFO) en het fysiek functioneren ('Roland Morris disability questionnaire'; RMDQ).





- Aanvullende gegevens werden via de elektronische patiëntendossiers achterhaald.
- Betrof gegevens over wervelhoogteverlies na de behandeling, nieuwe fracturen, volume van de PMMA-injectie, complicaties en gebruik van pijnstillers.

#### **Interventie en schijnprocedure:**

- Er werd een subcutane infiltratie toegediend aan de patiënten uit beide groepen, maar alleen de patiënten in de PV-groep kregen een PMMA-injectie, wat ook wel cementeren genoemd wordt:
  - Patiënten kregen tijdens de schijnprocedure verbale en fysieke aanwijzingen om de injectie zo goed mogelijk na te bootsen.
  - De deelnemers hoorden ook het geluid van het mengen van het cement in de mixer en ze roken de geur ervan.
- Er vond geen daadwerkelijke injectie van cement in de wervel plaats.

#### **Analyse:**

- Analyse van de gegevens gebeurde op basis van het 'intention-to-treat'-principe:
  - Het aantal bijwerkingen en baseline fracturen werd vergeleken met statistische toetsen.
  - De primaire en secundaire uitkomstmaten werden geanalyseerd met lineaire gemengde modellen.
- Leeftijd, geslacht, wervelniveau, behandeling, fractuurspleet (oftewel 'cleff'),

nieuwe fracturen en progressief wervelhoogteverlies waren de variabelen.

- Er werd gebruik gemaakt van de statistische software van SPSS en R.
- Een p-waarde van  $< 0,05$  werd beschouwd als statistisch significant.

#### **Resultaten:**

- 80 van de 232 geschikte patiënten namen verder deel:
  - Er viel na 3 maanden één deelnemer uit in de PV-groep ( $n = 40$ ).
  - In de actieve controlegroep ( $n = 40$ ) vielen er twee deelnemers uit na respectievelijk 1 week en 6 maanden en er overleden er twee na 6 en 12 maanden.
- In de PV-groep was de mediane tijd tussen rugpijn en diagnose 38 dagen en in de actieve controlegroep was dat 67 dagen.
- De mediane tijd met pijn voor de procedure was respectievelijk 176 en 185 dagen.
- De meeste wervelfracturen waren op zichzelfstaand, wigvormig en bevonden zich op de thoracolumbale overgang.

#### **Pijn:**

- De VAS-score voor pijn daalde in beide groepen gedurende follow-upperiode t.o.v. de score aan het begin van de studie:
  - De gemiddelde VAS-score daalde in de PV-groep statistisch significant van 7,6 naar 3,9 in 12 maanden tijd.
  - De pijnscore daalde in de actieve controlegroep van 7,3 naar 5,1.

- Het verschil tussen de beide groepen was statistisch significant.

#### **Kwaliteit van leven en functioneren:**

- Bij de kwaliteit van leven werd een vergelijkbaar beeld waargenomen:
  - Er ontstond in de loop van 12 maanden een statistisch significant verschil tussen beide groepen.
  - De QUALEFFO-scores begonnen na 1 maand uiteen te lopen: hierna bleef de score in de controlegroep stabiel en de kwaliteit van leven verbeterde verder bij patiënten die een vertebroplastiek ondergaan hadden.
- De RMDQ-score verbeterde in beide groepen gedurende 12 maanden:
  - Tussen de groepen was er geen statistisch significant verschil in de RMDQ-score.
  - Er werd wel een positieve trend gezien in het voordeel van de PV-groep.

#### **Pijnstillers:**

- Het gebruik van analgetica daalde in beide groepen gedurende 12 maanden.
- Afname in de PV-groep:
  - Hier daalde het gebruik van sterke opioïden van 40 naar 17%.
  - Het gebruik van zwakke opioïden daalde van 25 naar 5,9%.
  - Het gebruik van niet-opioïde analgetica daalde van 80 naar 54%.
- Afname in de actieve controlegroep:
  - Het gebruik van sterke opioïden ging er van 23 naar 14%.



- De inname van zwakke opioïden verminderde er van 13 naar 8,6%;
- Het gebruik van niet-opioïde analgetica ging er van 70 naar 60%.
- In de PV-groep steeg het percentage deelnemers zonder medicatiegebruik statistisch van 10 naar 40%.
- Men zag in de actieve controlegroep een statistisch niet significante toename van 15 naar 34%.

#### **Complicaties:**

- Wat betreft het aantal patiënten bij wie er een fractuurspleet ontstaan was, bestond er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen.
- Het cementvolume dat in de PV-groep gebruikt was, varieerde tussen 3,3 tot 8,5 ml:
  - Het cementvolume correleerde niet met de VAS-scoreverandering.
  - In de PV-groep werden er geen ernstige bijwerkingen gezien.
- Eén deelnemer in de actieve controlegroep had een zeer ernstige complicatie: een ruggenmergcompressie door een progressief ingezakte wervel.
- In de actieve controlegroep kregen zes deelnemers een nieuwe fractuur en in de PV-groep waren er dat zeven:
  - Dit risico verschilde niet statistisch significant tussen de beide groepen.
  - Dit is een gegeven dat bevestigt dat nieuwe fracturen door de ziekte osteoporose veroorzaakt worden en

niet door de vertebroplastiekbehandeling.

- Bij vier deelnemers in de actieve controlegroep trad er wervelhoogteverlies op, iets wat niet het geval was in de PV-groep.

#### *Beschouwing:*

- De VERTOS V-studie was dus een geblindeerde RCT waarin PV vergeleken werd met een actieve controle-interventie bij patiënten met een chronische OWIF en bewezen botoedeem
  - Er werd aangetoond dat PV tot een betere pijnverlichting en kwaliteit van leven leidt.
  - Gemeten met de QUALEFFO hadden patiënten die PV ondergaan hadden een betere VAS-score en een betere kwaliteit van leven.
- In beide groepen verbeterden gedurende de studieperiode de RMDQ-scores, waarbij een positieve trend gezien werd in het voordeel van PV.

#### **Meerwaarde van vertebroplastiek:**

- De resultaten stemmen overeen met die van eerdere niet-geblindeerde trials en ze tonen aan dat PV gunstig is bij geselecteerde patiënten met aanhoudende lokale rugpijn door een chronische OWIF.
- De studie toont aan dat PV meerwaarde heeft als het gaat om pijnmanagement en levenskwaliteit bij streng geselecteerde

patiënten met op MRI bewezen botoedeem in de gebroken wervel:

- Eerdere onderzoeken toonden dat PV gunstig is voor patiënten bij wie de fractuur niet volledig geneest.
- Zoiets kan voorkomen bij patiënten die conservatief behandeld worden.

#### **Complicaties:**

- Er werd geen verband gevonden tussen PMMA-injectie in de gebroken wervel en het risico op nieuwe wervelfracturen, aangrenzend of op afstand:
  - Progressief hoogteverlies van de gebroken wervel kwam niet voor.
  - Dit bevestigt nogmaals dat een PMMA-injectie stabiliserend werkt en progressieve wervelinzakking voorkomt.
- Progressief hoogteverlies na conservatieve therapie werd in een eerdere studie juist wel gezien, dus is conservatieve therapie niet zonder risico.

#### **Kracht en beperkingen:**

- Een kracht van de VERTOS V-studie:
  - Het overgrote deel van de deelnemers was er stellig van overtuigd dat ze de PMMA-injectie hadden ontvangen.
  - De placebo-effect-verwachting was daardoor hoog.
  - Toch bleek PV gepaard te gaan met een statistisch significant betere pijnverlichting en kwaliteit van leven.
- Beperkingen van deze studie:
  - Het gebruik van een actieve controle-arm en beperkte steekproefgrootte;



- Verder was er het feit dat de resultaten alleen representatief zijn voor patiënten met een chronische osteoporotische wervelfractuur in één ziekenhuis.
- In toekomstig onderzoek kunnen deze beperkingen ondervangen worden door PV te vergelijken met een schijninterventie in een multicentrische trial met een follow-upperiode van minstens 1 jaar.

#### **Betere zorg:**

- De VERTOS V-studie toont aan dat vertebroplastiek een effectieve behandeling is voor patiënten met een pijnlijke, chronische (> 3 maanden, 'non-union') osteoporotische wervelinzakkingsfractuur (niveau van bewijskracht: 1):
  - Deze studie is een belangrijke aanvulling op de literatuur en de huidige aanbevelingen van experts.
  - Volgende stap is om deze informatie te verwerken in betere zorg en behandelaanbevelingen en ervoor te zorgen dat deze behandeling weer verzekerde zorg wordt.
- Uiteindelijk is het de bedoeling om patiënten met zo'n pijnlijke en invaliderende wervelfractuur de beste pijnverlichting en kwaliteit van leven te kunnen bieden.

*Ned Tijdschr Geneeskd september 2024 pag. 48-50.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Pneumologie

### RELATIE VAN HET EFFECT VAN ICS EN HET EOSINOFIELENGEHALTE BIJ COPD

Advies van de NHG-Standaard is om inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij COPD alleen voor te schrijven in situaties van frequente longaanvallen of bij astma als nevendiagnose.

*Een paar vaststellingen:*

- Naar schatting gebruikt 60% van de COPD-patiënten in Nederland een ICS.
  - Er is slechts bij 25% van deze patiënten sprake van bovengenoemde indicaties.
  - De overige patiënten vertonen dus geen indicatie voor ICS.
- Bij ICS-gebruik bestaat er een verhoogd risico op pneumonie, orofaryngeale candidiasis en het gebruik veroorzaakt hoge zorgkosten.
- Huisartsen vinden het ondanks de indicaties in de NHG-Standaard blijkbaar lastig om de groep patiënten die bij ICS baat hebben te onderscheiden van de groep die er geen baat zal van hebben en mogelijk zelfs schade zal ondervinden.
- Eosinofiele inflammatie speelt bij een kwart van de longaanvallen een rol:
  - Corticosteroiden vertonen een effect op het verminderen van eosinofiele inflammatie.

- Daarom wordt gedacht dat ICS zinvol kunnen zijn bij COPD-patiënten met een hoog eosinofielengehalte.
- Aldus adviseert de internationale GOLD-richtlijn COPD (2023) de volgende opties:
  - Start ICS wanneer de hoeveelheid eosinofielen > 300 cellen/ $\mu$ l bloed bedraagt.
  - Start ICS tevens wanneer in het afgelopen jaar minstens 2 longaanvallen of minstens 1 ernstige longaanval opgetreden is.
- Deze richtlijn beveelt daarnaast aan om het gebruik van ICS te overwegen bij patiënten met een hoeveelheid van > 100 cellen/ $\mu$ l eosinofielen in het bloed of bij patiënten die minstens 1 longaanval per jaar gehad hebben.
- Tenslotte raadt de richtlijn aan om geen ICS te starten bij een voorgeschiedenis van pneumonieën of een eosinofielenwaarde van < 100 cellen/ $\mu$ l.
- Het meten van eosinofielen is door het NHG nog niet opgenomen in de NHG-Standaard COPD:
  - Komt omwille van het beperkte bewijs dat er ten tijde van het opstellen van de

richtlijn was, in het bijzonder voor mensen met een matig-ernstige COPD.

- Dit leidt tot de vraag of er hiervoor inmiddels wél wetenschappelijk bewijs is.

*Aldus volgt de onderzoekersvraag:*

- Voorspelt het eosinofielengehalte in het bloed (I) het effect van ICS op de frequentie van longaanvallen (O) bij mensen met matig-ernstige COPD die een longaanval gehad hebben in het afgelopen jaar?
- En zo ja, welke is dan de beste afkapwaarde van het eosinofielengehalte?

*Methoden:*

- Op 23.02.23 werd er in PubMed gezocht met de volgende zoektermen: 'COPD AND blood eosinophil' met als filter 'Systematic Review' en 'Mate-Analysis':
  - Er kwamen hier 54 resultaten uit.
  - De relevante reviews met meta-analyse op basis van kwaliteit en meest geïnccludeerde onderzoeken werden alzo bepaald.



- Er werd een review geselecteerd uit 2020 van Harries en collega's die 11 RCT's en 5 observationele onderzoeken includeerden.
- Daarnaast werd er een review geselecteerd van Liu en collega's uit 2021:
  - Zij includeerden 42 onderzoeken waarvan 13 RCT's.
  - Deze laatste review verscheen na de publicatie van de huidige NHG-Standaard COPD.
- De keuze viel op de review van Harries omwille van de volgende redenen:
  - Deze onderzocht de associatie tussen ICS en het aantal longaanvallen bij verschillende afkapwaarden van bloedeosinofielen
  - Deze onderzoekers keken ook naar ICS als monotherapie.
- Verder viel de keuze op de review van Liu:
  - Kwam omdat deze de associatie onderzocht tussen ICS en het aantal longaanvallen bij meer verschillende afkapwaarden.
  - Daarbij bekeek de review ook welke afkapwaarde het geschiktst is.

#### *Resultaten:*

- Harries en collega's deden in hun meta-analyse de volgende bevindingen:
  - Bij gebruik van ICS-monotherapie nam het risico op longaanvallen in steeds

sterkere mate af wanneer de eosinofielenwaarden boven de afkapwaarden van 2%, 150 cellen/ $\mu$ l of 300 cellen/ $\mu$ l lagen.

- ICS-gebruik gaf een vermindering van longaanvallen van 20% bij een eosinofielen afkapwaarde van > 2%, 35% bij > 150 cellen/ $\mu$ l en 39% bij > 300 cellen/ $\mu$ l.
- Hoe hoger het eosinofielengehalte, hoe groter de kans op een positief effect van ICS.
- Bij een hoog eosinofielengehalte werd er echter in de observationele onderzoeken uit deze meta-analyse geen invloed gevonden van ICS op het aantal longaanvallen.
- Liu en collega's onderzochten in de gepoolde data afkappunten voor bloedeosinofielen waarboven ICS het aantal longaanvallen kan reduceren:
  - Er waren 5 verschillende afkappunten die ze gebruikten in hun analyses: 2%, 3%, 150, 200 en 300 eosinofielen/ $\mu$ l. Alleen de afkappunten > 2% en > 200 cellen/ $\mu$ l gaven een statistisch significant verschil.
  - Het aantal longaanvallen daalde bij mensen met een bloedeosinofielenwaarde van > 200 cellen/ $\mu$ l met 21% bij gebruik van ICS.
- Twee onderzoeken uit de review van Harries beschreven onderzoeksresultaten voor

patiënten specifiek uit de hier beschreven doelgroep, namelijk met matig-ernstige COPD en tenminste 1 longaanval per jaar: de uitkomsten waren vergelijkbaar met die van de andere onderzoeken.

- Pascoe en collega's voegden gegevens samen uit 2 RCT's (in totaal 3177 patiënten): ze vonden bij COPD-patiënten met een eosinofielengehalte > 2% een significante reductie van 29% in het aantal longaanvallen bij gebruik van ICS.
- Uit een eerdere RCT analyseerden Pavord en collega's gegevens van 1403 patiënten en ze vonden een significante reductie van 37% bij het gebruik van ICS en eosinofielen > 2%.

#### *Bespreking:*

- Wat betreft de geïncludeerde onderzoeken was er een grote mate van overlap tussen beide reviews.
- De auteurs van de reviews geven aan dat alle geïncludeerde onderzoeken van goede kwaliteit zijn:
  - Er zijn duidelijke onderzoeksvragen geformuleerd en de zoekacties en selectieprocedures zijn adequaat uitgevoerd.
  - Van de belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken is er een uitgebreide beschrijving.



- De data-extractie is juist uitgevoerd en er zijn verschillende subgroepanalyses uitgevoerd.
- De klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken was een uitdaging, maar daar is goed mee omgegaan en de statistische pooling is juist uitgevoerd:
  - Alle geïncludeerde RCT's waren dubbelblind en de randomisatie was goed beschreven.
  - Er was in enkele onderzoeken sprake van mogelijke bias door het uitvallen van patiënten.
- Er zijn naast de RCT's ook observationele onderzoeken meegenomen:
  - Deze keken naar het stoppen van ICS bij bepaalde hoeveelheden eosinofielen.
  - Deze onderzoeken werden echter niet meegenomen bij het beoordelen van de resultaten.
  - Komt omdat ICS mogelijk het gehalte eosinofielen beïnvloeden bij patiënten bij wie de therapie goed werkt.
  - Komt ook omdat hier alleen gericht wordt op het starten van ICS.
- In alle onderzoeken werden mensen met astma uitgesloten, immers de wijze waarop astma vastgesteld werd, verschilde:
  - Bij iedereen werd in sommige onderzoeken een reversibiliteitstest gedaan.

- Bij anderen werd alleen de voorgeschiedenis/anamnese bekeken.
- Dit kan de resultaten beïnvloed hebben: wanneer er (ook) sprake is van astma, dan is de kans veel groter dat de ICS een gunstig effect zullen hebben.
- Er worden vooral mensen met een lichte of matig ernstige COPD behandeld in de huisartsenpraktijk:
  - Ook dan is het relevant om alleen naar de groep te kijken, bekend met longaanvallen.
  - Het is immers de bedoeling om de frequentie van de aanvallen te verminderen.
- In deze context lijken de resultaten uit de 2 onderzoeken bij patiënten met matig-ernstige COPD en tenminste 1 longaanval per jaar het best vertaald te kunnen worden naar de huisartsenpraktijk.
- Beide onderzoeken toonden vergelijkbare resultaten aan wat betreft het effect van ICS bij bloedeosinofielwaarden > 200 cellen/ $\mu$ l.

#### *Besluit:*

- Er lijkt een associatie te zijn tussen de hoogte van het aantal eosinofielen en het effect van ICS:
  - Het effect betreft een evenredig verband.

- Hoe hoger het aantal eosinofielen, hoe groter het effect van ICS is.
- Op dit ogenblik lijkt de beste afkapwaarde > 200 eosinofielen/ $\mu$ l te zijn:
- Op basis van deze bevindingen geldt het advies om bij de herziening van de NHG-Standaard-COPD nogmaals te beoordelen of het bepalen van bloedeosinofielen een rol moet krijgen in de behandeling van COPD.

*Huisarts & Wetenschap oktober 2024 pag. 15-17.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms





## Bronnen



## MCH WEBSITE

Op onze website [www.mchinfo.be](http://www.mchinfo.be) kan u nog veel meer informatie vinden.

## REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij MCH Focus: [focus@mchinfo.be](mailto:focus@mchinfo.be)

## UITSCHRIJVEN

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

## REDACTIE

Verwerking en lay-out: [focus@mchinfo.be](mailto:focus@mchinfo.be)

Technische ondersteuning: [helpdesk@mchinfo.be](mailto:helpdesk@mchinfo.be)

### Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen  
Maria Theresiastraat 63A  
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH  
Copyright © 2025

