

# Koorts

**Vastgesteld op:** 04-06-2024

**Methode:** evidence based

**Regi houder:** Stichting PZNL

**Gegenereerd op:** 04-10-2024

**Bron:** <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/koorts>

# Inhoudsopgave

<b>KOORTS</b>	<b>5</b>
Inleiding	5
Diagnostiek	5
Voorlichting	6
Beleid - Behandeling van de oorzaak	6
Beleid - Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Beleid - Medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Links voor meer informatie	7
<b>KADER EN WERKWIJZE</b>	<b>8</b>
Aanleiding	8
Doel	8
Doelpopulatie	8
Doelgroep	8
Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen	8
Werkwijze	9
Leeswijzer	9
<b>INLEIDING</b>	<b>11</b>
Palliatieve zorg bij patiënten met koorts	11
Begripsbepaling	12
Prevalentie	13
Ontstaanswijze	13
Oorzaken	14
Ziektegerelateerd	14
Complicaties van ziekte of behandeling	14
Comorbiditeit	14
Referenties	14
<b>DIAGNOSTIEK</b>	<b>16</b>
Aanbevelingen	16
Uitgangsvraag	16
Aanbevelingen	16
Literatuurbespreking	17
Literatuuronderzoek	17
Zoeken en selecteren van studies	17
Resultaten	18
Beschrijving van de studies	18
Effecten	19
Procalcitonine	19
C-reactieve proteïne (CRP)	19
Bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE)	20
Naproxentest	20
Conclusies	20
Procalcitonine	20
C-reactieve proteïne (CRP)	21
Bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE)	21
Naproxentest	22
Overwegingen	22
Anamnese	22
Lichamelijk onderzoek	23
Aanvullend onderzoek	23

Laboratoriumonderzoek	23
Microbiologisch of serologisch onderzoek	24
Beeldvormend onderzoek	24
Proefbehandeling met NSAID's	24
Referenties	25
<b>VOORLICHTING</b>	<b>27</b>
Aanbevelingen	27
Uitgangsvraag	27
Aanbevelingen	27
Literatuurbespreking	27
Overwegingen	27
<b>BELEID</b>	<b>29</b>
<b>BEHANDELING VAN DE OORZAAK</b>	<b>30</b>
Aanbevelingen	30
Uitgangsvraag	30
Aanbevelingen	30
Literatuurbespreking	30
Overwegingen	30
Referenties	31
<b>NIET-MEDICAMENTEUZE SYMPTOMATISCHE BEHANDELING</b>	<b>32</b>
Aanbevelingen	32
Uitgangsvraag	32
Aanbevelingen	32
Literatuurbespreking	32
Overwegingen	32
Referenties	33
<b>MEDICAMENTEUZE SYMPTOMATISCHE BEHANDELING</b>	<b>34</b>
Aanbevelingen	34
Uitgangsvraag	34
Aanbevelingen	34
Literatuurbespreking	34
Literatuuronderzoek	34
Zoeken en selecteren van studies	34
Resultaten	35
Beschrijving van de studies	35
Effecten	35
Conclusies	35
Overwegingen	35
Medicamenteuze behandeling van tumorkoorts	36
Medicamenteuze behandeling van koorts door andere oorzaken	36
Conclusie	37
Referenties	37
<b>STAPPENPLAN</b>	<b>39</b>
Stap 1 - Anamnese en lichamelijk onderzoek	39
Stap 2 - Aanvullend onderzoek	39
Stap 3 - Licht de patiënt voor over koorts en de (mogelijke) behandeling daarvan.	39
Stap 4 - Behandeling van de oorzaak	39
Stap 5 - Niet-medicamenteuze en/of medicamenteuze symptomatische behandeling	39

BIJLAGEN	41
Verantwoording	41
Autorisatiedatum en geldigheid	41
Initiatief en betrokken verenigingen	41
Initiatief	41
Regiehouder	41
Eigenaarschap	41
Autoriserende/instemmende verenigingen	41
Procesbegeleiding en verantwoording	41
Financiering en juridische betekenis	42
Samenstelling werkgroep	42
Wergroepleden	42
Klankbordleden	42
Ondersteuning	42
Belangenverklaringen	42
Methode	43
Zoekverantwoording	43
Kennislacunes	43
Kennislacunes in de richtlijn 'Koorts in de palliatieve fase'	43
Onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase	43
Medicamenteuze behandeling tumorkoorts	44
Communicatie- en implementatieplan	44
Afkorting en begrippen	44

## Koorts

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

samenvatting

### Inleiding

De multidisciplinaire richtlijn 'Koorts in de palliatieve fase' is een symptoomgebonden richtlijn. De richtlijn geeft adviezen over diagnostiek, voorlichting en behandeling van koorts bij patiënten in de palliatieve fase en de klachten die daar het gevolg van zijn. De focus van de zorg dient echter de **mens met koorts** te zijn en niet koorts op zichzelf.

Onder **koorts** verstaan we een verhoging van de centrale lichaamstemperatuur van boven de 38° C. De rectaal gemeten temperatuur wordt beschouwd als een maat voor de centrale lichaamstemperatuur. De oortemperatuur is gemiddeld 0,6° C lager dan de rectale temperatuur. Tegenwoordig wordt meestal een oorthermometer gebruikt. Deze telt echter automatisch 0,6° C op bij de gevonden temperatuur en geeft dus de centrale lichaamstemperatuur weer.

Koorts kan gepaard gaan met koude rillingen, warmte- of juist koudegevoel, zweten, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, lage bloeddruk, versnelde pols en ademhaling, vermoeidheid en gevoel van ziek zijn. De lichaamstemperatuur heeft vaak een golvend of piekend verloop. De bovengenoemde verschijnselen treden met name op in de periode dat er een sterke stijging of daling van de lichaamstemperatuur optreedt.

We spreken bij oncologische aandoeningen van **tumorkoorts** of **paraneoplastische koorts** als er geen andere verklaring voor koorts wordt gevonden dan de ziekte kanker.

Er is sprake van **neutropene koorts** als koorts optreedt bij een laag aantal neutrofielen (meestal <0,5 x 10<sup>9</sup>/l).

Koorts is onderdeel van de zogenaamde **B-symptomen** (koorts, nachtzweten en gewichtsverlies) die op kunnen treden bij maligne lymfomen (ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen).

Koorts als gevolg van medicamenten (**drug fever**) is gedefinieerd als koorts die optreedt bij de toediening van een medicament en verdwijnt bij staken ervan, zonder dat er een andere oorzaak aanwijsbaar is.

Bij **hyperthermie** is de balans tussen warmteproductie en warmteverlies zodanig verstoord dat de lichaamstemperatuur hoger oploopt dan de centraal ingestelde waarde.

Zie ook [het Stappenplan](#) bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase.  
Kijk voor patiënteninformatie op [Overpalliatievezorg](#).

### Diagnostiek

Bij (vermoeden op) koorts:

- Meet de temperatuur op een aantal tijdstippen om vast te stellen dat er sprake is van koorts en om inzicht te krijgen in de hoogte en het beloop ervan.
- Neem een anamnese af. Vraag daarbij naar kenmerken van de koorts (hoogte, temperatuur, duur, patroon en verloop) en klachten (algemene malaise, vermoeidheid, anorexie, gewichtsverlies, koude rillingen, zweten, pijn of kortademigheid) als gevolg van de koorts, klachten wijzend op infectie of trombose/longembolie, gebruikte of recent gestaakte medicatie.
- Overweeg om een lichamelijk onderzoek te verrichten, gericht op algemene indruk, bloeddruk, pols, aanwezigheid van vergrote lymfeklieren of een palpabele tumor en bevindingen wijzend op infectie of trombus.
- Overweeg om aanvullend onderzoek in te zetten om een infectie aan te tonen of aannemelijk te maken, duidelijkheid te verkrijgen over de oorzaak van de koorts en/of om gerichte behandeling mogelijk te maken. Houd bij de afweging om aanvullend onderzoek in te zetten rekening met het feit of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, setting, de wensen en de levensverwachting van de patiënt. Zet alleen aanvullende diagnostiek in als het therapeutische consequenties heeft.
- Overweeg bloedonderzoek:
  - leukocytenaantal met differentiatie om een bacteriële of virale infectie aannemelijk te maken of om een leukopenie als gevolg van systemische therapie of beenmergfalen aan te tonen;
  - CRP om een infectie aannemelijk te maken. Een daling van het CRP tijdens behandeling met antibiotica pleit voor een infectie.
- Het inzetten van een bezinking (BSE) of procalcitonine wordt **niet** aangeraden.

- Overweeg afname van bloed-, urine-, ontlasting-, sputum- en liquorkweken of serologisch onderzoek naar de aanwezigheid van antigenen (eiwitten van micro-organismen) en/of antistoffen bij klinische verdenking op een infectie. Bij een positieve uitslag is een infectieuze oorzaak van de koorts waarschijnlijk. Overleg met een arts infectieziekten of medisch microbioloog bij twijfel over de uitslag
- Overweeg beeldvormend onderzoek, bijvoorbeeld X-thorax, CT-scan of PET-CT scan, voor het aantonen van een infectieuze origine van de koorts. Bij de afweging om bepaalde beeldvorming in te zetten, met name de (PET-)CT-scan, moet rekening gehouden worden met de vraag of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, de wensen en de levensverwachting van patiënt.
- Overweeg (ook als diagnosticum) een proefbehandeling met naproxen (de zogenaamde naproxentest) bij het vermoeden op tumorkoorts. Voer deze als volgt uit:
  - Geef de patiënt oraal naproxen 500 mg elke 12 uur gedurende 3 dagen.
  - Bij tumorkoorts wordt in het algemeen een daling van de koorts gezien binnen een dag. Indien de koorts afwezig blijft tijdens de periode waarin naproxen wordt toegediend of na staken van de naproxen recidiveert, is er sprake van een positieve naproxentest. Er is dan waarschijnlijk sprake van tumorkoorts.
  - Indien de koorts aanwezig blijft tijdens de periode van toediening van naproxen of niet recidiveert na het staken van de naproxen, is er sprake van een negatieve naproxentest. Er is dan waarschijnlijk geen sprake van tumorkoorts.

## Voorlichting

- Heb tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten.
- Stem de voorlichting af op de behoefte van de patiënt en diens naasten.
- Geef voorlichting aan de patiënt en naasten over:
  - wat koorts is, waardoor het ontstaat en hoe het behandeld kan worden;
  - koorts als mogelijke oorzaak van medicatie of behandeling
  - welk onderzoek verricht kan worden om de oorzaak van koorts vast te stellen en wat de voor- en nadelen daarvan zijn;
  - de lichamelijke verzorging bij koorts en voldoende inname van vocht;
  - wanneer, met wie en hoe contact op nemen bij koorts;
  - wat de patiënt zelf kan doen om (de klachten van) koorts te verminderen: niet-medicamenteuze maatregelen (zie [module Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)) en inname van medicatie (bijv. een NSAID of paracetamol) (zie [module Medicamenteuze symptomatische behandeling](#)).
- Maak zo nodig gebruik van de terugvraagmethode.
- Wijs de patiënt op de informatie over koorts van:
  - Overpalliatievezorg.nl: <https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/koorts>;
  - Thuisarts.nl: <https://www.thuisarts.nl/koorts>.
- Houd bij de voorlichting rekening met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt) en de sociaaleconomische en culturele achtergrond. Maak hierbij zo nodig gebruik van de bij de [Overwegingen](#) gegeven links.

## Beleid - Behandeling van de oorzaak

- Overweeg behandeling van de oorzaak van koorts in de palliatieve fase. De behandeling moet passend zijn in het licht van de wensen van de patiënt, de algehele conditie en de levensverwachting
  - bij tumorkoorts: palliatieve systemische behandeling, indien de patiënt dit wil en er een redelijke kans op respons is;
  - bij koorts t.g.v.:
    - infectie: behandeling van de infectie;
    - medicamenten: staken van de medicatie;
    - bestralingsreactie (m.n. bestralingspneumonitis): corticosteroiden;
    - trombose en/of longembolie: antistolling
    - transfusie: staken transfusie;
    - bijnierinsufficiëntie: (hervatten) corticosteroiden;
    - graft versus host reactie: immunosuppressiva;

- comorbiditeit: behandelen van onderliggende ziekte.

## Beleid - Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling

- Zorg voor stabiele, koele omgevingstemperatuur. Gebruik eventueel een ventilator.
- Pas koelen (sponzen van de huid met lauw of koud water, gebruik van ice packs of koeldekens) alleen toe bij hyperthermie bij het maligne neuroleptica/serotonerg syndroom.
- Indien koorts gepaard gaat met zweten, overweeg dan de volgende maatregelen:
  - Gebruik katoenen of bamboekleding en beddengoed, regelmatig verschonen.
  - Leg een molton (indien beschikbaar) over matras en kussen.
  - Gebruik geen plastic onderleggers.
  - Probeer huidirritatie en smetten te voorkomen.
  - Zorg voor voldoende inname van vocht (eventueel subcutaan of intraveneus).

## Beleid - Medicamenteuze symptomatische behandeling

- Overweeg symptomatische medicamenteuze behandeling van koorts bij patiënten in de palliatieve fase als behandeling van de oorzaak niet gewenst, niet mogelijk of niet effectief is, en als de koorts gepaard gaat met klachten, zoals malaise, zweten, hoofdpijn, gewrichtspijn en/of spierpijn.
- Overweeg daarbij de volgende middelen:
  - Een NSAID is eerste keuze, bijvoorbeeld naproxen 2dd 250 mg of ibuprofen 3dd 400 mg. Geef bij andere risicofactoren voor maagbeschadiging (bijv. voorgeschiedenis met maagklachten, leeftijd >70 jaar, gebruik van antistolling, corticosteroiden of SSRI's) daarbij een protonpompremmer;
  - Bij een contra-indicatie voor een NSAID: paracetamol 4dd 1000 mg p.o.;
  - Alternatieven zijn een corticosteroid (dexamethason 1dd 4 mg of prednisolon 1dd 30 mg), als er ook een andere indicatie voor is (bijvoorbeeld vermoeidheid, anorexie of misselijkheid) of oxybutynine 2dd 2,5 mg (als er ook sprake is van overmatig zweten).

## Links voor meer informatie

- Patiënteninformatie op [Overpalliatievezorg](#)

## Kader en werkwijze

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Aanleiding

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van Geneeskunde (KNMG) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) werken nauw samen om het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] te implementeren. Het meerjarenplan richtlijnen is hier onderdeel van. Binnen het meerjarenplan richtlijnen palliatieve zorg (2018-2023) worden 28 richtlijnen evidence-based herzien.

Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

In het kader van dit meerjarenplan is de agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg aangesteld voor het prioriteren van richtlijnen voor revisie. De agendacommissie heeft besloten de richtlijn Koorts in de palliatieve fase te herzien in 2022. De huidige richtlijn stamt uit 2010 en is consensus-based. Hiermee voldoet de richtlijn niet meer aan de huidige standaard voor de huidig geldende methodologische kwaliteitseisen betrokkenheid van gemandateerde leden vanuit de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen [Zorginstituut Nederland 2021].

### Doel

Het herzien van de huidige richtlijn Koorts in de palliatieve fase, zodat er in 2023 een actuele richtlijn is. Daarnaast het faciliteren van de implementatie van de richtlijn, zodat deze ook in de praktijk gebruikt wordt.

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met de expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers [AQUA-Leidraad 2021].

De richtlijn Koorts in de palliatieve fase is primair bedoeld voor zorgprofessionals. In de module Voorlichting wordt aangegeven waar zorggebruikers informatie kunnen vinden over ascites. Deze informatie is afgeleid van de richtlijn koorts in de palliatieve fase.

### Doelpopulatie

Deze richtlijn is gericht op volwassenen (18 jaar en ouder) in de palliatieve fase met koorts. Wanneer de palliatieve fase start, is afhankelijk van de onderliggende ziekte. Bij patiënten met kanker start de palliatieve fase als de kanker ongeneeslijk is (geworden). Bij ongeneeslijke ziektes die altijd leiden tot de dood (zoals ALS) start de palliatieve fase bij de diagnose. Bij kwetsbaarheid en bij chronische ziektes zoals COPD en hartfalen is de afloop onzekerder. Daarbij is de 'surprise question' als markering behulpzaam: 'zou u verbaasd zijn als uw patiënt binnen een jaar is overleden?' Bij een antwoord 'nee' wordt de palliatieve fase gemarkeerd.

De palliatieve fase kan qua duur variëren van dagen tot jaren, mede afhankelijk van de onderliggende aandoening. De geschatte levensverwachting bepaalt in hoge mate de keuzes bij diagnostiek en behandeling. Het is aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt om deze keuzes te maken.

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor internisten, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten.

De inhoud van de richtlijn is ook relevant voor zorgverleners in het maatschappelijke en sociale domein en vrijwilligers en hun coördinatoren die werkzaam zijn in de palliatieve en terminale fase. Indien in de richtlijn wordt gesproken over zorgverleners rondom mensen in de palliatieve fase met koorts, kunnen afhankelijk van de specifieke situatie van de patiënt alle bovengenoemde zorgverleners bedoeld worden.

### Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen

De herzieningen van de richtlijnen Koorts in de palliatieve fase, Ascites in de palliatieve fase en Hypercalciëmie in de palliatieve fase zijn parallel aan elkaar verlopen. Voor de herziening van elk van de drie richtlijnen is een richtlijnwerkgroep aangesteld.

Sommige werkgroepleden met algemene expertise waren betrokken bij twee of drie van de richtlijnen, terwijl andere werkgroepleden met specifieke expertise betrokken waren bij één van de richtlijnen. Elke richtlijnwerkgroep had een kartrekker. Daarnaast is een voorzitter aangesteld voor de drie richtlijnen samen om de gezamenlijke onderdelen af te stemmen met de kartrekkers van de drie afzonderlijke richtlijnen.

Het uitzetten van de knelpuntenenquête, het aanbieden van de richtlijnen voor commentaar en het aanbieden van de richtlijnen



voor autorisatie werden gezamenlijk uitgevoerd.

## Werkwijze

De richtlijnwerkgroep is op 22 november 2022 voor de eerste maal bijeengekomen. Door middel van een enquête heeft een knelpunteninventarisatie plaatsgevonden onder zorgverleners. Bij patiënten en naasten zijn knelpunten opgehaald door middel van interviews. Voor een samenvatting van de resultaten zie [Factsheet knelpunteninventarisatie Koorts in de palliatieve fase \(juli 2023\)](#). Op basis hiervan is door de werkgroep een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen:

- diagnostiek:
  - anamnese
  - lichamelijk onderzoek
  - aanvullend onderzoek
- voorlichting
- beleid:
  - behandeling van de oorzaak
  - niet-medicamenteuze symptomatische behandeling
  - medicamenteuze symptomatische behandeling

Voor iedere module werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. De modules over diagnostiek en medicamenteuze symptomatische behandeling zijn uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek GRADE. De consensus-based modules over voorlichting, behandeling van de oorzaak en niet-medicamenteuze symptomatische behandeling werden ook onderbouwd met evidence. Deze is echter niet systematisch gezocht en/of beoordeeld, maar gebaseerd op kennis en expertise van de werkgroep. Een uitgebreide beschrijving van de methode waarop deze richtlijn is ontwikkeld, vindt u in [bijlage Methode](#).

De werkgroep heeft gedurende circa 11 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn schriftelijk of tijdens plenaire bijeenkomsten besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. Vervolgens is de conceptrichtlijn voorgelegd aan de klankbordgroep.

Na het verwerken van deze commentaren is de conceptrichtlijn op 18 oktober 2023 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en koepelorganisaties. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is voorafgaand aan de autorisatie teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 1 maart 2024. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/instemming gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie [bijlage Verantwoording](#)).

## Leeswijzer

Iedere module of paragraaf in deze richtlijn start met de uitgangsvraag en de bijbehorende aanbevelingen. Bij de aanbevelingen staan graderingen. In tabel 1 is weergegeven wat een sterke of zwakke aanbeveling inhoudt.

Tabel 1. Formulering van aanbevelingen

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.

<b>Gradering van aanbeveling</b>	<b>Betekenis</b>	<b>Voorkeursformulering</b>
Neutraal	...	...
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden, niet aanbevolen)

Voor de evidence-based modules volgt vervolgens de literatuurbespreking. Hierin worden de methode van het literatuuronderzoek, de resultaten, de kwaliteit van het bewijs en de conclusies weergegeven.

Elke module eindigt met de overwegingen.

## Inleiding

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Palliatieve zorg bij patiënten met koorts

De richtlijn 'Koorts in de palliatieve fase' is een symptoomgebonden richtlijn. De richtlijn geeft adviezen over diagnostiek, voorlichting en behandeling van koorts bij patiënten in de palliatieve fase en de klachten die daar het gevolg van zijn.

De focus van de zorg dient echter de **mens met koorts** te zijn en niet koorts op zichzelf. Dat impliceert het volgende voor de zorg:

- De zorgverlener heeft aandacht voor alle dimensies: niet alleen de lichamelijke dimensie (koorts en de daardoor veroorzaakte klachten), maar ook de psychische, sociale en spirituele/existentiële dimensies. Het hebben van een levensbedreigende ziekte met een beperkt levensperspectief heeft grote gevolgen op al deze gebieden. Zie hiervoor het '[Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland](#)' en '[Algemene principes van palliatieve zorg](#)'.
- Het [Kwaliteitskader](#) noemt de volgende kernwaarden:

#### Kernwaarden

- Ieder mens is uniek. Zorg wordt geboden met respect voor de autonomie van de patiënt en wordt afgestemd op de eigenheid en de kwaliteit van leven, zoals elk mens deze voor zichzelf definieert of ervaart. Zorg kan alleen geboden worden wanneer de patiënt en naasten bereid zijn deze te accepteren.
- De zorgverlener gaat met de patiënt en diens naasten een relatie aan gebaseerd op wederzijds respect, integriteit en waardigheid. De omgeving waarin zorg wordt geboden is dusdanig ingericht dat de patiënt zich veilig, gezien en gehoord voelt.
- De zorg wordt afgestemd op de (inter)persoonlijke, culturele en levensbeschouwelijke waarden, normen, wensen en behoeften rondom leven, ziek zijn en sterven van de patiënt en diens naasten.
- De zorgverlener heeft oog voor de grote impact die confrontatie met de naderende dood heeft voor de patiënt en diens naasten. De zorgverlener beseft dat dit invloed kan hebben op hoe iemand naar zichzelf en zijn leven kijkt, hoe iemand zich gedraagt, de balans opmaakt en dat wat van waarde is, herwaardeert.

Bron: Kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland [2017]

- Bij de zorg wordt uitgegaan van de volgende principes, zoals beschreven staat in het [Kwaliteitskader](#):

## Principes

- De patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger heeft regie over zijn zorg en bepaalt hoe en welke naasten en zorgverleners daarbij betrokken zijn. De zorg en aandacht is liefdevol en steeds gericht op zowel de patiënt als diens naasten.
- Alle zorg wordt verleend op een manier die:
  - veiligheid en geborgenheid biedt, zonder oordeel, dwang, discriminatie of intimidatie;
  - ruimte biedt voor zelfverwerkelijking;
  - geen onnodig risico of last oplevert;
  - continuïteit biedt;
  - onnodige dubbeling en herhaling voorkomt;
  - privacy en vertrouwelijkheid borgt;
  - in lijn is met (landelijke) wet- en regelgeving.
- Effectieve communicatie vormt, samen met gezamenlijke besluitvorming en proactieve zorgplanning, de basis voor zorgverlening, waarin de patiënt en diens naasten centraal staan.
- De zorg is multidimensioneel van aard en heeft aandacht voor het welbevinden op zowel de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie van het individu.
- De geboden zorg komt zo goed als mogelijk tegemoet aan de waarden, wensen, behoeften, en omstandigheden van de patiënt en diens naasten.
- Samen met de patiënt en diens naasten wordt voor de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie proactief geïnventariseerd en vastgelegd voor welke situaties:
  - volstaan kan worden met alledaagse aandacht;
  - behoefte bestaat aan begeleiding of behandeling;
  - crisisinterventie noodzakelijk is.
- Palliatieve zorg wordt in principe interdisciplinair geleverd. Zorgverleners en vrijwilligers vormen een persoonlijk en dynamisch team in nauwe samenwerking met de patiënt en diens naasten. Waar nodig laten generalistische zorgverleners zich adviseren of ondersteunen door in palliatieve zorg gespecialiseerde zorgverleners.
- De zorg wordt geleverd op basis van best beschikbare bewijsvoering (evidence-based). Bij gebrek aan bewijs wordt de zorg geleverd op basis van consensus (experience-based).
- Zorgverleners en vrijwilligers zijn zich bewust van de emotionele impact die het leveren van palliatieve zorg kan hebben op henzelf. Zij reflecteren op hun eigen houding en handelen en hebben oog voor hun persoonlijke balans. Zij dragen daarin zorg voor zichzelf en voor hun collega's.

Bron: Kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland [2017]

- De zorgverlener heeft niet alleen aandacht voor de patiënt, maar ook voor de naasten. De definitie van palliatieve zorg in het kwaliteitskader geeft expliciet aan dat de zorg zich ook uitstrekt tot de naasten. Zie hiervoor ook het [Kwaliteitskader, domein 5 \(sociale dimensie\)](#) en de [themapagina 'Mantelzorgondersteuning in de palliatieve fase'](#) op Palliaweb.
- De zorgverlener informeert de patiënt en diens naasten goed en volledig over koorts, de klachten die er het gevolg van (kunnen) zijn, (mogelijke) diagnostiek en (mogelijke) behandeling. Zie hiervoor de [module Voorlichting](#). In deze module wordt ook verwezen naar websites waarin adviezen worden gegeven over goede en begrijpelijke communicatie. Voor het brengen van slecht nieuws kan de [Handreiking slecht-nieuwsgesprek](#) worden gebruikt.
- De zorgverlener beslist samen met de patiënt en de naasten welke diagnostiek en behandeling gewenst, haalbaar en zinvol zijn (gezamenlijke besluitvorming ofwel 'shared decision making'/samen beslissen). Dat kan ook betekenen dat de patiënt besluit geen diagnostiek of behandeling te willen. In dit proces komen de zorgverlener en de patiënt met diens naasten tot besluiten die het beste passen bij de waarden, wensen en behoeften van de patiënt in die fase van zijn leven. Wederzijdse informatie-uitwisseling is hierin een essentieel onderdeel, en met name de wijze waarop deze informatie met elkaar wordt gedeeld. Zie hiervoor de desbetreffende pagina van Palliaweb (<https://palliaweb.nl/zorgpraktijk/gezamenlijke-besluitvorming>).
- De zorgverlener anticipeert op problemen die zich in de toekomst kunnen voordoen en gaat in gesprek met de patiënt over diens wensen en voorkeuren en passende zorg in de toekomst, mits deze hier open voor staat. Zie hiervoor [richtlijn 'Proactieve zorgplanning'](#).

## Begripsbepaling

Onder **koorts** verstaan we een verhoging van de centrale lichaamstemperatuur van boven de 38° C. De rectaal gemeten temperatuur wordt beschouwd als een maat voor de centrale lichaamstemperatuur. Bij een patiënt met een stoma na een rectumextirpatie kan de temperatuur niet meer rectaal worden gemeten. De orale lichaamstemperatuur is gemiddeld 0,6° C lager

dan de rectale lichaamstemperatuur. De oortemperatuur is eveneens 0,6° C lager. Tegenwoordig wordt meestal een oorthermometer gebruikt. Deze telt echter automatisch 0,6° C op bij de gevonden temperatuur en geeft dus de centrale lichaamstemperatuur weer.

Koorts is een gecontroleerde lichaamstemperatuurstijging die het gevolg is van de hogere instelling van de centrale ‘thermostaat’ [Dinarello 2022].

Koorts kan gepaard gaan met koude rillingen, warmte- of juist koudegevoel, zweten, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, lage bloeddruk, versnelde pols en ademhaling, vermoeidheid en gevoel van ziek zijn. De lichaamstemperatuur heeft vaak een golvend of piekend verloop. De bovengenoemde verschijnselen treden met name op in de periode dat er een sterke stijging of daling van de lichaamstemperatuur optreedt.

We spreken bij oncologische aandoeningen van **tumorkoorts** of **paraneoplastische koorts** als er geen andere verklaring voor koorts wordt gevonden dan de ziekte kanker [Kudlovitz 2014, Zell 2015].

Er is sprake van **neutropene koorts** als koorts optreedt bij een laag aantal neutrofielen (meestal  $<0,5 \times 10^9/l$ ).

Koorts is onderdeel van de zogenaamde **B-symptomen** (koorts, nachtzweten en gewichtsverlies) die op kunnen treden bij maligne lymfomen (ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen).

Koorts als gevolg van medicamenten (**drug fever**) is gedefinieerd als koorts die optreedt bij de toediening van een medicament en verdwijnt bij staken ervan, zonder dat er een andere oorzaak aanwijsbaar is [Spelman 2022].

Bij **hyperthermie** is de balans tussen warmteproductie en warmteverlies zodanig verstoord dat de lichaamstemperatuur hoger loopt dan de centraal ingestelde waarde [Dinarello 2022]. Hyperthermie kan levensbedreigend zijn.

## Prevalentie

De prevalentie van tumorkoorts wordt zeer wisselend opgegeven en varieert van 5-56% [Kudlovitz 2014, Zhukovsky 2002]. Er is geen informatie bekend over hoe vaak koorts door andere oorzaken dan tumorkoorts optreedt bij patiënten in de palliatieve fase.

## Ontstaanswijze

In de hypothalamus bevindt zich het lichaamstemperatuurregulatiecentrum, verbonden met warmte- en koudegevoelige neuronen. De warmtegevoelige neuronen reageren op verhoging van de (perifere) lichaamstemperatuur, de koudegevoelige neuronen vooral op daling van de buitentemperatuur. Deze lichaamstemperatuursensoren bevinden zich in de huid, het ruggenmerg, de hersenstam en de ingewanden.

Het lichaamstemperatuurregulatiecentrum in de hypothalamus wordt behalve door lichaams- en buitentemperatuur ook beïnvloed door slaap, stress, emotionele opwinding, hypercapnie, serumosmolariteit, dehydratie en intravasaal volume.

Als het lichaamstemperatuurregulatiecentrum verandering registreert worden er signalen afgegeven waardoor men zijn gedrag aanpast (gezocht wordt naar afkoeling of verwarming). Daarnaast zorgt het autonome zenuwstelsel voor maatregelen ter afkoeling (vasodilatatie in de huid, zweten) of verwarming (vasoconstrictie in de huid, kippenvel).

Koorts treedt meestal op als gevolg van het vrijkomen van lichaamstemperatuurverhogende cytokinen, zoals Tumour Necrosis Factor (TNF), interleukine-1, interleukine-6 en interferon [Dinarello 2022]. Deze cytokinen kunnen geproduceerd worden door leukocyten of macrofagen (als reactie op infectie of tumor) of door tumorcellen en/of het gevolg zijn van tumornecrose. Als gevolg hiervan komt prostaglandine E2 vrij in de hypothalamus en verandert het set-point van de lichaamstemperatuur. De thermostaat gaat als het ware omhoog. Daarbij is de normale lichaamstemperatuurregulatie intact en is het lichaam in staat tot het nemen van maatregelen om de warmte kwijt te raken (bijv. door zweten en verhoogde huiddoorbloeding). In zeldzame gevallen ontstaat koorts door aandoeningen van de hypothalamus (trauma, bloeding, infectie of tumor).

Bij hyperthermie daarentegen faalt dit lichaamstemperatuurregulerend vermogen (bijvoorbeeld bij een zonnesteek bij extreem hoge omgevingstemperaturen of metabole aandoeningen, zoals hyperthyroïdie) of als bijwerking van drugs (XTC/ecstasy) of medicatie (maligne neurolepticasyndroom of serotonerg syndroom) [Chow 2020, Dinarello 2022, Spelman 2022]. Naast verhoogde lichaamstemperatuur kunnen bij hyperthermie ook hoofdpijn, duizeligheid, zwakte, desoriëntatie, stuipen en bewustzijnsverlies optreden.

Drug fever (inclusief maligne hyperthermie) kan optreden als gevolg van allergische reacties (meest voorkomend), idiosyncratische reacties, reacties die samenhangen met de werking van het medicament (bijv. chemotherapie), verstoringen van de thermoregulatie

in de hypothalamus (bijvoorbeeld schildklierhormoon, anticholinergica, sympathicomimetica) en reacties als gevolg van de toediening (contaminatie van infusievloeistof, flebitis) [Spelman 2022].

## Oorzaken

[Foggo 2015, Johnson 1996, Toussaint 2006, Zell 2005, Zhukovsky 2002]

## Ziektegerelateerd

- paraneoplastisch (tumorkoorts), met name bij maligne lymfomen (ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin lymfomen), maar ook bij andere hematologische (leukemie) en niet-hematologische maligniteiten (m.n. bij levermetastasen, sarcomen en niercelcarcinoom, maar ook bij andere solide tumoren) [Foggo 2015, Kudlowitz 2014, Zell 2005];
- gestoorde lichaamstemperatuurregulatie door primaire tumor of metastasen in de hersenstam.

## Complicaties van ziekte of behandeling

- infecties (viraal, bacterieel, schimmels, parasieten). Een review uit 2002 includeerde 8 retrospectieve studies bij in totaal 957 patiënten met een gevorderd stadium van kanker in diverse settings (ziekenhuis, palliatieve zorgunit, thuis, hospice) [Nagy-Agren 2002]. Infecties (wisselend gedefinieerd) werden vastgesteld bij 42% van de patiënten. Latere studies bij palliatieve populaties vonden infecties bij 39-80% van de patiënten [Lam 2005, Nakagawa 2010, Oh 2006, Reinbolt 2005, White 2003]; het gaat vooral om urineweginfecties en luchtweginfecties/ pneumonieën [Clayton 2003, Homsí 2000, Lam 2005, Nagy-Agren 2002];
- reacties op geneesmiddelen (drug fever) [Spelman 2022], vooral:
  - systemische therapie (cytostatica (vooral bleomycine), doelgerichte therapie (vooral BRAF/MEK-inhibitoren), interferon, interleukine-2, immunotherapie);
  - groeifactoren;
  - bisfosfonaten;
  - antibiotica (meest voorkomende oorzaak);
  - antimycotica (amfotericine B);
  - anticonvulsiva;
  - neuroleptica en SSRI's, leidend tot hyperthermie [Chow 2003].
- bestralingsreactie (bijv. radiatiepneumonitis);
- staken van medicatie (opioiden, benzodiazepinen, steroïden);
- trombose en/of longembolie;
- reactie op bloed of bloedproducten;
- bijnierinsufficiëntie (ook na staken van steroïden) [Margolin 2007];
- graft versus hostreactie na allogene beenmergtransplantatie.

## Comorbiditeit

- infecties (niet gerelateerd aan ziekte of behandeling);
- andere immuun gemedeerde ziekten die met koorts gepaard kunnen gaan (bijv. SLE, vasculitis, jicht).

## Referenties

Chow R, Kozhevnikov D, Prsic EH. Serotonin Syndrome in Palliative Care #403. *J Palliat Med.* 2020 Dec;23(12):1678-1680.

Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J, Webb D, Chye R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. *Palliat Med.* 2003 Jan;17(1):44-8.

Dinarelo CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults. *UpToDate*, december 2022.

Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond).* 2015 Jun;15(3):292-4.

Homsí J, Walsh D, Panta R, Lagman R, Nelson KA, Longworth DL. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2000 Nov;8(6):487-92.

Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med.* 1996 Jul;10(3):217-24.

Kudlowitz D. Neoplastic fever: pathophysiology, clinical features and diagnostic assessment. *The NYU Longone Online Journal of Medicine*, 2014.

Lam PT, Chan KS, Tse CY, Leung MW. Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Dec;30(6):536-43.

Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology, and treatments. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Feb;33(2):224-8.

Nakagawa S, Toya Y, Okamoto Y, Tsuneto S, Goya S, Tanimukai H, Matsuda Y, Ohno Y, Eto H, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. Can anti-infective drugs improve the infection-related symptoms of patients with cancer during the terminal stages of their lives? *J Palliat Med.* 2010 May;13(5):535-40.

Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Jul;24(1):64-70.

Oh DY, Kim JH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006 Mar;15(1):74-9.

Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Aug;30(2):175-82.

Spelman D, Mangalore RP. Drug fever. *UpToDate*, december 2022.

Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, Aoun M. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer.* 2006 Jul;14(7):763-9.

White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage.* 2003 May;25(5):438-43.

Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer.* 2005 Nov;13(11):870-7.

Zhukovsky DS. Fever and sweats in the patient with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002 Jun;16(3):579-88, viii.

## Diagnostiek

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke diagnostiek wordt aanbevolen bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode:

Evidence-based (onderscheid tussen koorts door infecties en tumorkoorts)

Consensus-based (overige diagnostiek)

## Aanbevelingen

Bij (vermoeden op) koorts:

- Meet de temperatuur op een aantal tijdstippen om vast te stellen dat er sprake is van koorts en om inzicht te krijgen in de hoogte en het beloop ervan.
- Neem een anamnese af. Vraag daarbij naar kenmerken van de koorts (hoogte, temperatuur, duur, patroon en verloop) en klachten (algemene malaise, vermoeidheid, anorexie, gewichtsverlies, koude rillingen, zweten, pijn of kortademigheid) als gevolg van de koorts, klachten wijzend op infectie of trombose/longembolie, gebruikte of recent gestaakte medicatie.
- Overweeg om een lichamelijk onderzoek te verrichten, gericht op algemene indruk, bloeddruk, pols, aanwezigheid van vergrote lymfeklieren of een palpabele tumor en bevindingen wijzend op infectie of trombus.
- Overweeg om aanvullend onderzoek in te zetten om een infectie aan te tonen of aannemelijk te maken, duidelijkheid te verkrijgen over de oorzaak van de koorts en/of om gerichte behandeling mogelijk te maken. Houd bij de afweging om aanvullend onderzoek in te zetten rekening met het feit of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, setting, de wensen en de levensverwachting van de patiënt. Zet alleen aanvullende diagnostiek in als het therapeutische consequenties heeft.
- Overweeg bloedonderzoek:
  - leukocytenaantal met differentiatie om een bacteriële of virale infectie aannemelijk te maken of om een leukopenie als gevolg van systemische therapie of beenmergfalen aan te tonen;
  - CRP om een infectie aannemelijk te maken. Een daling van het CRP tijdens behandeling met antibiotica pleit voor een infectie.
- Het inzetten van een bezinking (BSE) of procalcitonine wordt **niet** aangeraden.
- Overweeg afname van bloed-, urine-, ontlasting-, sputum- en liquorkweken of serologisch onderzoek naar de aanwezigheid van antigenen (eiwitten van micro-organismen) en/of antistoffen bij klinische verdenking op een infectie. Bij een positieve uitslag is een infectieuze oorzaak van de koorts waarschijnlijk. Overleg met een arts infectieziekten of medisch microbioloog bij twijfel over de uitslag.
- Overweeg beeldvormend onderzoek, bijvoorbeeld X-thorax, CT-scan of PET-CT scan, voor het aantonen van een infectieuze origine van de koorts. Bij de afweging om bepaalde beeldvorming in te zetten, met name de (PET-)CT-scan, moet rekening gehouden worden met de vraag of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, de wensen en de levensverwachting van patiënt.
- Overweeg (ook als diagnosticum) een proefbehandeling met naproxen (de zogenaamde naproxentest) bij het vermoeden op tumorkoorts. Voer deze als volgt uit:
  - Geef de patiënt oraal naproxen 500 mg elke 12 uur gedurende 3 dagen.
  - Bij tumorkoorts wordt in het algemeen een daling van de koorts gezien binnen een dag. Indien de koorts afwezig blijft tijdens de periode waarin naproxen wordt toegediend of na staken van de naproxen recidiveert, is er sprake van een positieve naproxentest. Er is dan waarschijnlijk sprake van tumorkoorts.
  - Indien de koorts aanwezig blijft tijdens de periode van toediening van naproxen of niet recidiveert na het staken van de naproxen, is er sprake van een negatieve naproxentest. Er is dan waarschijnlijk geen sprake van tumorkoorts.



## Literatuurbespreking

### Literatuuronderzoek

De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PIRT-gestructureerd en luidt:

Hoe kan onderscheid worden gemaakt tussen koorts door infecties of tumorkoorts?

#### PIRT

P	Patiënt in de palliatieve fase met koorts, waarbij verdenking van tumorkoorts.
I	Diagnostische test: CRP, BSE, procalcitonine, kweek, naproxentest, beeldvorming, zoals PET-scan of CT-scan.
R	Combinatie van diagnostische testen en klinische kenmerken.
T	Tumorkoorts vs. infectieuze koorts. Parameters: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV.

### Zoeken en selecteren van studies

Op 14 december 2022 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 12616 hits op. Na ontubbeling (N=1332) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=675) bleven er 10609 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in [bijlage Zoekverantwoording](#)

Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- alle inclusiecriteria vermeld in de PIRT;
- studietype: systematische reviews, meta-analyses, RCTs, diagnostische studies; voor systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies;
- taal: Engels, Nederlands;
- geen tijdslimiet.

In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 192 referenties geïncludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleef geen enkele systematische review over, maar wel 19 referenties over 18 verschillende cohortstudies (diagnostische studies) [Al Shuaibi 2013, Chang 1984, Chang 1987, Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2001, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Vassallo 2021, Vincenzi 2016, Wang 2017, Zhao 2018]. In [bijlage Zoekverantwoording](#) is een volledig overzicht opgenomen van de 173 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

Voor de beoordeling van de relevantie en nauwkeurigheid van de resultaten werden een aantal (pragmatische) aannames gedaan die weergegeven zijn in tabel 1 en tabel 2. De principes in tabel 2 gelden in tegenovergestelde zin als het uitgangspunt diagnose van infectieuze koorts is. Voor de Area Under the Curve (AUC) werd de volgende beoordeling van de effectgrootte gebruikt: >0,90 zeer goed, 0,80-0,90 goed, 0,70-0,80 matig, 0,50-0,70 laag en <0,50 zeer laag

Tabel 1. Beoordeling effectgrootte van sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV

Effectgrootte	Beoordeling
90-100%	Hoog
80-89%	Matig

<80%	Laag
------	------

Tabel 2. Relevantie van de gevolgen voor de patiënt in functie van het testresultaat

Uitkomstmaat	Gevolgen	Belang
Juist positief	De patiënt wordt terecht gediagnosticeerd met tumorkoorts, en zal hiervoor de juiste (antipyretische) behandeling krijgen. Afhankelijk van de effectiviteit van deze behandeling zal de patiënt zich beter voelen. Antibacteriële behandeling zal niet opgestart moeten worden of kan gestopt worden.	Belangrijk
Juist negatief	De patiënt wordt terecht niet gediagnosticeerd met tumorkoorts. Afhankelijk van de alternatieve diagnose kan gerichte behandeling gestart worden, wellicht meestal antibacteriële behandeling.	Kritisch
Vals positief	De patiënt wordt onterecht gediagnosticeerd met tumorkoorts, en zal hiervoor dus onterecht enkel antipyretische behandeling krijgen. Alternatieve diagnoses zullen laattijdig overwogen worden, waardoor de alternatieve behandeling (dikwijls) te laat wordt opgestart. In het geval van ernstige infecties kan dit de prognose van de patiënt sterk negatief beïnvloeden.	Kritisch
Vals negatief	De patiënt wordt onterecht niet gediagnosticeerd met tumorkoorts. Afhankelijk van de alternatieve diagnose wordt een onterechte behandeling gestart of gecontinueerd, wellicht meestal antibacteriële behandeling. De patiënt zal mogelijk ook belast worden met extra onderzoeken, indien de koorts persisteert.	Belangrijk
Belasting van de test	Alle onderzochte testen zijn bloedonderzoeken. De belasting voor de patiënt is te verwaarlozen.	Belangrijk

## Resultaten

### Beschrijving van de studies

Het literatuuronderzoek identificeerde 18 verschillende cohortstudies (tabel 3). In 16 studies werd de diagnostische accuratesse van procalcitonine gerapporteerd [Al Shuaibi 2013, Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Vassallo 2021, Vincenzi 2016, Wang 2017, Zhao 2018], en in 11 van deze studies werd ook de diagnostische accuratesse van CRP gerapporteerd. In 1 studie werd de diagnostische accuratesse van BSE gerapporteerd en vergeleken met die van CRP [Kallio 2001]. In 2 studies werd de diagnostische accuratesse van de naproxentest gerapporteerd [Chang 1984, Chang 1987]. Over de diagnostische accuratesse van kweek en beeldvorming voor het onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts werd geen enkele relevante studie gevonden.

Tussen de 19 studies was er niet alleen een belangrijke heterogeniteit in de definitie van koorts, maar ook wat betreft het tijdstip van afname van de onderzochte testen (tabel 4).

Vijf studies waren prospectief [Debiane 2014, Diness 2014, Kallio 2001, Kallio 2000, Schuttrumpf 2003, Wang 2017], 11 studies retrospectief [Al Shuaibi 2013, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Shen 2020, Vassallo 2021, Vincenzi 2016, Zhao 2018], en voor 2 studies was dit onduidelijk [Chang 1984, Chang 1987]. De meeste studies gebruikten als referentiestandaard een combinatie van klinische kenmerken, microbiologische testen en beeldvorming, en dit in functie van het klinische beeld van de patiënt, waardoor niet alle patiënten een identieke referentietest ondergingen (differentiële verificatie). Blindering van de interpretatie van de testresultaten werd in geen enkele studie vermeld. In 4 studies gebeurde de analyse op het niveau van de koortsepisodes en niet op het niveau van de individuele patiënt [Chang 1987, Ebihara 2017, Mori 2011, Wang 2017].

[Tabel 3. Overzicht van geïnccludeerde studies over het onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts](#)

[Tabel 4. Definitie van koorts en tijdstip van test in geïnccludeerde studies](#)

## Effecten

### Procalcitonine

In 16 studies werd de diagnostische accuratesse van procalcitonine gerapporteerd (tabel 5) [Al Shuaibi 2013, Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Vassallo 2021, Vincenzi 2016, Wang 2017, Zhao 2018]. Naast de eerder vermelde factoren van heterogeniteit (definitie van koorts, tijdstip van testafname) was er een aanvullende heterogeniteit wat betreft het perspectief van de analyse (in de zin van de beoogde diagnose). In 9 studies werd de diagnostische accuratesse gerapporteerd voor de diagnose van infectie vs. geen infectie [Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Shen 2020, Vassallo 2021, Wang 2017], in 2 studies bacteriële infectie vs. geen infectie [Al Shuaibi 2013, Diness 2014], in 1 studie bacteriële infectie vs. tumorkoorts [Ding 2020], in 1 studie bloedbaaninfectie vs. geen infectie [Debiane 2014], en in 1 studie positieve vs. negatieve bloedkweek [Vincenzi 2016]. Slechts in 2 studies werd het ‘omgekeerde’ perspectief gebruikt, waarbij de diagnostische accuratesse gerapporteerd werd voor de diagnose van tumorkoorts vs. infectie [Schuttrumpf 2003, Zhao 2018]. Dit alles verklaart de zeer uiteenlopende resultaten zoals weergegeven in tabel 5.

In de 9 studies die infectie vs. geen infectie rapporteerden varieerden de diagnostische accuratesse parameters als volgt: sensitiviteit 17-75% (mediaan 58%), specificiteit 55-97% (mediaan 79%), PPV 56-98% (mediaan 84%), NPV 23-75% (mediaan 50%) en AUC 0,61-0,77 (mediaan 0,74) [Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Shen 2020, Vassallo 2021, Wang 2017].

In de 3 studies die bacteriële infectie vs. geen infectie / tumorkoorts rapporteerden varieerden de diagnostische accuratesse parameters als volgt: sensitiviteit 56-80%, specificiteit 80-88%, PPV 83-88%, NPV 56-76% en AUC 0,54-0,87 [Al Shuaibi 2013, Diness 2014, Ding 2020].

In de 2 studies die sepsis / positieve bloedkweek vs. geen sepsis / negatieve bloedkweek rapporteerden varieerden de diagnostische accuratesse parameters als volgt: sensitiviteit 62-67%, specificiteit 70-72%, PPV 30-43%, NPV 88% en AUC 0,70-0,71 [Debiane 2014, Vincenzi 2016].

Schuttrumpf et al. rapporteerden de volgende diagnostische accuratesse parameters (tumorkoorts vs. infectie): sensitiviteit 88%, specificiteit 81%, en NPV 98% [Schuttrumpf 2003].

Zhao et al. rapporteerden twee vergelijkingen [Zhao 2018]. Voor de diagnose van tumorkoorts vs. lokale bacteriële infectie rapporteerden ze de volgende diagnostische accuratesse parameters: sensitiviteit 74%, specificiteit 92%, PPV 95%, NPV 67% en AUC 0,77. Voor de diagnose van tumorkoorts vs. bloedbaaninfectie rapporteerden ze de volgende diagnostische accuratesse parameters: sensitiviteit 76%, specificiteit 89%, PPV 84%, NPV 82% en AUC 0,84.

[Tabel 5. Overzicht van diagnostische accuratesse van procalcitonine voor het onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts](#)

### C-reactieve proteïne (CRP)

In 11 studies werd de diagnostische accuratesse van CRP gerapporteerd [Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Zhao 2018]. Dezelfde bedenkingen over heterogeniteit gelden uiteraard ook hier. In 6 studies werd de diagnostische accuratesse gerapporteerd voor de diagnose van infectie vs. geen infectie [Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Shen 2020], in 1 studie bacteriële infectie vs. geen infectie [Diness 2014], in 1 studie bacteriële infectie vs. tumorkoorts [Ding 2020], en in 1 studie sepsis vs. geen infectie [Debiane 2014]. Slechts in 2 studies werd het ‘omgekeerde’ perspectief gebruikt, waarbij de diagnostische accuratesse gerapporteerd werd voor de diagnose van tumorkoorts vs. infectie [Schuttrumpf 2003, Zhao 2018]. Dit alles verklaart ook hier de zeer uiteenlopende resultaten zoals weergegeven in tabel 6.

In de 6 studies die infectie vs. geen infectie rapporteerden varieerden de diagnostische accuratesse parameters als volgt: sensitiviteit 39-91% (mediaan 74%), specificiteit 48-70% (mediaan 58%), PPV 73-88% (mediaan 80%), NPV 17-60% (mediaan 46%) en AUC 0,42-0,82 (mediaan 0,66) [Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Shen 2020].

In de 2 studies die bacteriële infectie vs. geen infectie / tumorkoorts rapporteerden varieerden de diagnostische accuratesse parameters als volgt: sensitiviteit 86-92%, specificiteit 31-71%, PPV 68-79%, NPV 71-80% en AUC 0,85-0,86 [Diness 2014,

Ding 2020].

Debiane et al. (sepsis vs. geen infectie) rapporteerden een AUC van 0,53, maar bijkomende diagnostische accuratesse parameters werden niet gerapporteerd [Debiane 2014].

Schuttrumpf et al. rapporteerden de volgende diagnostische accuratesse parameters (tumorkoorts vs. infectie): sensitiviteit 88% en specificiteit 42% [Schuttrumpf 2003].

Zhao et al. rapporteerden twee vergelijkingen [Zhao 2018]. Voor de diagnose van tumorkoorts vs. lokale bacteriële infectie rapporteerden ze een AUC van 0,55, voor de diagnose van tumorkoorts vs. bloedbaaninfectie een AUC van 0,79.

Tabel 6. Overzicht van de diagnostische accuratesse van CRP voor het onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts

In al deze studies werden de diagnostische accuratesse van procalcitonine en CRP vergeleken [Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Zhao 2018]. Slechts in 1 studie werd hierbij een p-waarde gerapporteerd, en werd er een significant hogere AUC gevonden met procalcitonine (0,713 vs. 0,526;  $p = 0,003$ ) [Debiane 2014]. In de andere studies was er een overlap van de 95% betrouwbaarheidsintervallen (indien gerapporteerd) rond de gerapporteerde AUC-waarden van procalcitonine en CRP, en was er dus wellicht ook geen significant verschil.

### Bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE)

In 1 studie werd de diagnostische accuratesse van BSE gerapporteerd en vergeleken met die van CRP [Kallio 2001]. De referentiestandaard omvatte een combinatie van klinisch onderzoek, culturen en beeldvorming en kon dus verschillen per patiënt. De sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van BSE werden niet gerapporteerd, en konden ook niet berekend worden op basis van de gerapporteerde testresultaten en uiteindelijke diagnoses. Het vermogen van zowel BSE als CRP om een onderscheid te maken tussen infecties en tumorkoorts, uitgedrukt als de Area Under the Curve, was laag tot zeer laag (BSE: 0,27, 95%-BI 0,14-0,41; CRP: 0,42, 95%-BI 0,28-0,57, bij cut-off van 140 mg/l; geen p-waarde gerapporteerd).

### Naproxentest

In 2 studies werd de diagnostische accuratesse van de naproxentest gerapporteerd [Chang 1984, Chang 1987], maar in de meest recente studie werden potentieel ook de patiënten van de oudste studie geïnccludeerd. In beide studies werd de methodologie onvoldoende beschreven. De referentiestandaard omvatte een combinatie van klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek, en kon dus verschillen per patiënt. De diagnostische accuratesse van de naproxentest werd niet gerapporteerd, maar kon wel berekend worden op basis van de gerapporteerde testresultaten en uiteindelijke diagnoses.

De sensitiviteit bedroeg 92-93%, terwijl de specificiteit in beide studies 100% was. De NPV bedroeg 82-88%, terwijl de PPV in beide studies 100% was.

## Conclusies

### Procalcitonine

<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een lage sensitiviteit en NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Shen 2020, Vassallo 2021, Wang 2017]
<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een matige specificiteit en PPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Shen 2020, Vassallo 2021, Wang 2017]
<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een lage sensitiviteit en NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen bacterieel infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Al Shuaibi 2013, Diness 2014, Ding 2020]

<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een matige specificiteit en PPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen bacterieel infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Al Shuaibi 2013, Diness 2014, Ding 2020]
<b>LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een lage sensitiviteit en matige NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen bloedbaaninfecties en niet-infectieuze koorts.  [Debiane 2014, Vincenzi 2016]
<b>LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een lage specificiteit en PPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen bloedbaaninfecties en niet-infectieuze koorts.  [Debiane 2014, Vincenzi 2016]
<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een matige tot hoge specificiteit en PPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen tumorkoorts en infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Schuttrumpf 2003, Zhao 2018]
<b>ZEER LAAG</b>	Procalcitonine lijkt een lage tot matige sensitiviteit en matige tot hoge NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen tumorkoorts en infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Schuttrumpf 2003, Zhao 2018]

### C-reactieve proteïne (CRP)

<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een lage sensitiviteit en NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Shen 2020]
<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een lage specificiteit en matige PPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Shen 2020]
<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een matige tot hoge sensitiviteit en lage tot matige NPV te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen bacterieel infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Diness 2014, Ding 2020]
<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een lage specificiteit en PPV te hebben voor de differentiaal diagnose tussen bacterieel infectieuze en niet-infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Diness 2014, Ding 2020]
<b>REDELIJK</b>	CRP heeft waarschijnlijk een laag onderscheidend vermogen tussen bloedbaaninfecties en niet-infectieuze koorts.  [Debiane 2014]
<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een lage specificiteit te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen tumorkoorts en infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Schuttrumpf 2003]
<b>ZEER LAAG</b>	CRP lijkt een matige sensitiviteit te hebben voor de differentiaaldiagnose tussen tumorkoorts en infectieuze koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.  [Schuttrumpf 2003]

### Bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE)

<b>REDELIJK</b>	BSE heeft waarschijnlijk een laag onderscheidend vermogen tussen infectieuze koorts en tumorkoorts.  [Kallio 2001]
-----------------	--



## Naproxentest

<b>ZEER LAAG</b>	De naproxentest lijkt een hoge specificiteit en PPV te hebben voor de diagnose van tumorkoorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Chang 1984, Chang 1987]
<b>ZEER LAAG</b>	De naproxentest lijkt een hoge sensitiviteit en een matige NPV te hebben voor de diagnose van tumorkoorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Chang 1984, Chang 1987]

## Overwegingen

Infecties en tumorkoorts zijn de meest voorkomende oorzaken van koorts bij patiënten in de palliatieve fase. De onderstaande diagnostiek is met name bedoeld om onderscheid te kunnen maken tussen deze twee oorzaken. Dit onderscheid kan van belang zijn om een juiste behandelkeuze te maken, met name om een patiënt een antibiotische behandeling niet te onthouden bij een infectieuze oorzaak van de koorts. Bij patiënten met kanker wordt de diagnose tumorkoorts pas gesteld na uitsluiting van infecties en andere oorzaken van koorts en (vooral bij neutropenie) meestal ook na ontbreken van effect van een proefbehandeling met antibiotica.

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen over diagnostiek en behandeling van koorts bij volwassenen. De bestaande richtlijnen gaan alleen in op klachten die een specifieke infectie doen vermoeden (zoals bijvoorbeeld urineweginfectie of infectie van onderste luchtwegen).

Diagnostiek wordt verricht om een infectie aan te tonen of aannemelijk te maken, duidelijkheid te verkrijgen over de oorzaak van de koorts en/of om gerichte behandeling mogelijk te maken.

Houd bij het inzetten van lichamelijke en aanvullende onderzoeken rekening met de vraag of diagnostiek wenselijk is in het licht van lichamelijke toestand, setting (thuis/verpleeghuis/hospice versus ziekenhuis), de wensen en de levensverwachting van patiënt. De situatie kan zich voordoen waarin behandeling van een infectie juist niet gewenst is op geleide van wensen en levensverwachting van de patiënt, teneinde de patiënt te laten overlijden aan een pneumonie of een sepsis. Hierbij is het overigens belangrijk om verschil te maken tussen een milde infectie, die wel behandeld wordt om klachten te verlichten en een fulminante pneumonie of sepsis, die niet behandeld wordt om de patiënt te laten overlijden.

Om onnodige belasting voor de patiënt zoveel mogelijk te voorkomen dient diagnostiek alleen ingezet te worden als het therapeutische consequenties heeft. Onderstaand zal nader worden ingegaan op de rol van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek (labonderzoek, kweken en beeldvormend onderzoek) bij patiënten met koorts in de palliatieve fase.

### Anamnese

Een anamnese wordt verricht om inzicht te krijgen in de hoogte, duur, patroon en verloop van de koorts, de bijbehorende klachten en de impact van de koorts en de mogelijke oorzaak ervan (als dat relevant is voor de behandeling).

Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar de waarde van de anamnese bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase. De werkgroep is van mening dat gevraagd wordt naar:

- hoogte, duur, patroon en verloop van de koorts. Volgens expert opinion kunnen piekende koorts, koude rillingen en zweetaanvallen meer passen bij infectie, waarbij zweten met een warm gevoel zonder koude rillingen meer passend kunnen zijn bij tumorkoorts [Zell 2005]. Dit is echter niet evidence-based onderbouwd;
- gevolgen van de koorts: algemene malaise, vermoeidheid, anorexie, gewichtsverlies, koude rillingen, zweten, pijn of kortademigheid;
- klachten wijzend op infectie of trombose/longembolie;
- medische voorgeschiedenis;

- medicatie c.q. recent staken van medicatie.

## Lichamelijk onderzoek

Een lichamelijk onderzoek kan verricht worden om vast te stellen dat er sprake is van koorts, de gevolgen ervan (algemene indruk, bloeddruk, pols) en de mogelijke oorzaak (als dat consequenties heeft voor de behandeling).

De temperatuur wordt op een aantal tijdstippen gemeten om vast te stellen dat er sprake is van koorts en om inzicht te krijgen in de hoogte en het beloop ervan.

Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar de toegevoegde waarde van het lichamelijk onderzoek bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase.

De werkgroep is van mening dat bij het lichamelijk onderzoek gelet kan worden op:

- algemene indruk;
- bloeddruk, pols. Een snelle pols, een lage bloeddruk of een verwarde indruk kunnen meer passen bij een infectie, terwijl deze juist meestal afwezig of mild zijn bij tumorkoorts [Zell 2005];
- aanwezigheid van vergrote lymfeklieren of een palpabele tumor;
- bevindingen wijzend op infectie (huidafwijkingen, neusverkoudheid, kloppijn sinussen, nekstijfheid, gedempte percussie en vochtige rhonchi bij onderzoek van de longen, druppijn in de buik, slagpijn in de nierloges);
- tekenen van trombose of longembolie.

## Aanvullend onderzoek

### Laboratoriumonderzoek

#### *Leukocyten met differentiatie*

Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar de toegevoegde waarde van de bepaling van het aantal leukocyten met differentiatie bij het vaststellen van infecties en om onderscheid te kunnen maken tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase.

Een granulocytose met linksverschuiving (staafkernigen, myelocyten en metamyelocyten in de leucocytendifferentiatie) past bij een bacteriële infectie, een lymfocytose bij een virale infectie.

In de studie van Odagiri et al werd bij Japanse patiënten met kanker onder andere gekeken naar de voorspelbaarheid van de leukocytendifferentiatie voor tumorkoorts. Bij een vijfvoudige toename of meer van de neutrofielen/lymfocyten ratio vanaf baseline was de odds ratio voor tumorkoorts 0,122 (0,027 – 0,544; p = 0,006) [Odagari 2019].

Neutropene koorts is een veelvoorkomende complicatie van (palliatieve) systemische therapie (meestal chemotherapie) of van beenmergfalen bij een hematologische aandoening of uitgebreide ossale metastasering. Na chemotherapie heeft ongeveer de helft van de patiënten met febrile neutropenie een infectieuze oorzaak van de koorts en bij ernstige neutropene patiënten (neutrofielen  $< 0,5 \cdot 10^9/L$ ) met koorts heeft ongeveer twintig procent een bacteriëmie [Zell 2005]. Neutropene koorts treedt meestal 1-2 weken na de behandeling op en wijst meer op een infectieuze oorzaak van de koorts. Neutropene koorts moet worden onderscheiden van koorts als directe bijwerking van systemische behandeling; deze treedt op tijdens de behandeling en niet erna.

De werkgroep adviseert om een leukocytenaantal met differentiatie in te zetten om een bacteriële of virale infectie aannemelijk te maken of om een neutropenie als gevolg van systemische therapie of beenmergfalen aan te tonen.

#### *Bezinking*

De bezinking (BSE) is een non-specifieke marker van inflammatie. Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase is de BSE vrijwel altijd verhoogd op basis van verhoogde productie van cytokines zonder dat er sprake is van een infectie. Een BSE wordt in de klinische praktijk weinig meer ingezet bij de diagnostiek van infecties en is grotendeels vervangen door het CRP.

Het literatuuronderzoek leverde één studie op die liet zien dat een BSE een laag tot zeer laag onderscheidend vermogen heeft tussen koorts door infecties en tumorkoorts [Kallio 2001].

De werkgroep raadt het gebruik van een BSE bij de diagnostiek van koorts derhalve niet aan.

#### *CRP*

De CRP is een non-specifieke marker van inflammatie.

In de klinische praktijk wordt een CRP ingezet om een infectie aannemelijk te maken.

Het literatuuronderzoek leverde elf studies op over de diagnostische accuratesse van CRP [Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Zhao 2018]. Hierbij is

gebruik gemaakt van diverse eindpunten en definities, waardoor er uiteenlopende resultaten zijn gerapporteerd. Het vermogen van CRP om een onderscheid te maken tussen infectieuze koorts en tumorkoorts, is laag tot zeer laag. Het gebruik van CRP om dit onderscheid te kunnen maken wordt niet geadviseerd. Een daling van CRP in de tijd (meestal tijdens behandeling met antibiotica) pleit wel voor een infectie, zoals beschreven in de studie van Kallio et al [Kallio 2001].

#### *Procalcitonine*

De productie van procalcitonine, een prohormoon van calcitonine, kan gestimuleerd worden in aanwezigheid van inflammatoire cytokines. Er zijn 16 studies gevonden over de diagnostische accuratesse van procalcitonine [Al Shuaibi 2013, Debiane 2014, Diness 2014, Ding 2020, Ebihara 2017, Hangai 2015, Kallio 2000, Mori 2011, Penel 2004, Rao 2022, Schuttrumpf 2003, Shen 2020, Vassallo 2021, Vincenzi 2016, Wang 2017, Zhao 2018]. Het vermogen van procalcitonine om een onderscheid te maken tussen infectieuze koorts en tumorkoorts, is laag tot zeer laag. Het gebruik van procalcitonine om dit onderscheid te kunnen maken wordt niet geadviseerd.

### **Microbiologisch of serologisch onderzoek**

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over de diagnostische accuratesse van microbiologisch of serologisch onderzoek om onderscheid te kunnen maken tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase. Bloed-, urine-, ontlasting-, sputum- en liquorkweken of onderzoek naar de aanwezigheid van antigenen (eiwitten van micro-organismen) en/of antistoffen kunnen naar de mening van de werkgroep worden afgenomen bij klinische verdenking op een infectie. Bij een positieve uitslag is een infectieuze oorzaak van de koorts het meest waarschijnlijk, mede omdat positieve kweken bij het maken van onderscheid tussen een infectieuze oorzaak en tumorkoorts als gouden standaard kunnen worden beschouwd. Bij twijfel is overleg met een arts infectieziekten of medisch microbioloog aan te bevelen.

### **Beeldvormend onderzoek**

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over de diagnostische accuratesse van beeldvormend onderzoek om onderscheid te kunnen maken tussen tumorkoorts en infectieuze koorts. De inzet van beeldvorming is bij koorts door onbekende oorzaak een gebruikelijk diagnosticum, maar bij patiënten in de palliatieve fase niet goed onderzocht. Naar de mening van de werkgroep kan beeldvorming van toegevoegde waarde zijn voor het aantonen van bijvoorbeeld infiltratieve afwijkingen die passend zijn bij een infectieuze origine van de koorts; bijvoorbeeld met een X-thorax, CT-scan of PET-CT scan. Bij de afweging om bepaalde beeldvorming in te zetten, met name de (PET-)CT-scan, moet rekening gehouden worden met de vraag of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, de wensen, en de levensverwachting van patiënt.

### **Proefbehandeling met NSAID's**

Zowel bij maligniteiten als bij infecties komen cytokines in de bloedbaan die kunnen leiden tot het ontstaan van koorts. Bij toediening van NSAID's lijkt er een verschil te zijn in daling van cytokines geproduceerd bij maligniteit of bij infectie. Dit is de basis voor het effect van een proefbehandeling met NSAID's, de zogenaamde naproxentest. Indien er een contra-indicatie is voor NSAID's (bijvoorbeeld bij kwetsbare ouderen), wordt dit niet aanbevolen.

De naproxentest wordt als volgt uitgevoerd. Er wordt oraal 2dd 500 mg naproxen toegediend gedurende 3 dagen. Bij tumorkoorts wordt in het algemeen een daling van de koorts gezien binnen een dag. Indien de koorts afwezig blijft tijdens de periode waarin naproxen wordt toegediend en na staken van de naproxen recidiveert, is er sprake van een positieve naproxentest. Er is dan waarschijnlijk sprake van tumorkoorts. Bij een negatieve test (de koorts blijft aanwezig tijdens de periode van toediening van naproxen en/of recidiveert niet na het staken van de naproxen) is er meer waarschijnlijk sprake van infectieuze koorts. De test is onderzocht in situaties waarin oorzaak van de koorts onduidelijk blijft en de koorts niet heeft gereageerd op antibiotische behandeling [Zell 2005].

Er zijn twee studies gevonden over de diagnostische accuratesse van proefbehandeling met NSAID's, oftewel de naproxentest, om onderscheid te kunnen maken tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase [Chang 1984, Chang 1987]. De sensitiviteit bedroeg 92-93%, terwijl de specificiteit in beide studies 100% was. De NPV bedroeg 82-88%, terwijl de PPV in beide studies 100% was.

Naar de mening van de werkgroep kan (ook als diagnosticum) een proefbehandeling met naproxen (de zogenaamde naproxentest) worden overwogen bij het vermoeden op tumorkoorts.



## Referenties

Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, Al Wohoush I, Shomali W, Jiang Y, Debiante L, Raad S, Jabbour J, Al Akhrass F, Hachem RY, Raad I. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr;56(7):943-50.

Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med*. 1984 Apr;76(4):597-603.

Chang JC. How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: usefulness of the naproxen test. *Heart Lung*. 1987 Mar;16(2):122-7.

Debiante L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, Chaftari AM, Jabbour J, Al Shuaibi M, Hanania A, Pravinkumar SE, Schuetz P, Raad I. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer\*. *Crit Care Med*. 2014 Dec;42(12):2500-7.

Diness LV, Maraldo MV, Mortensen CE, Mellemegaard A, Larsen FO. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in patients with solid tumours. *Dan Med J*. 2014 Dec;61(12):A4984.

Ding S, Ma J, Song X, Dong X, Xie L, Song X, Liu L. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein in Detection of Bacterial Infections and Prediction of Outcome in Nonneutropenic Febrile Patients with Lung Malignancy. *J Oncol*. 2020 Aug 25;2020:2192378.

Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A, Maeda T, Takahashi N, Taji Y, Asou N, Ikebuchi K. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6):e22147.

Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):910-4.

Kallio R, Bloigu A, Surcel HM, Syrjälä H. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas. *Support Care Cancer*. 2001 Mar;9(2):124-8.

Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000 May;36(7):889-94.

Mori, Y., et al., Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein for infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus nontransplant setting. *Internal Medicine*, 2011. 50(19): p. 2149-2155.

Odagiri T, Morita T, Sakurai H, Yamada H, Matsuo N, Matsumoto Y, Matsuda Y, Yoshioka A, Watanabe H, Shimoyama S, Kohara H. A Multicenter Cohort Study to Explore Differentiating Factors between Tumor Fever and Infection among Advanced Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2019 Nov;22(11):1331-1336.

Penel N, Fournier C, Clisant S, N'Guyen M. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):593-8.

Rao L, Zhang K, Luo H, He S, Li Y, Liu C, Yang Y, Wang D. The ability of inflammatory markers to recognize infection in cancer patients with fever at admission. *Immunol Res*. 2022 Oct;70(5):667-677.

Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol*. 2003 Feb;82(2):98-103.

Shen W, Lai S. Diagnostic Value of sCD163 Combined with PCT and HS-CRP in Patients with Gynecological Malignant Tumors and Fever. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020 Oct;30(10):1053-1057.

Vassallo M, Michelangeli C, Fabre R, Manni S, Genillier PL, Weiss N, Blanchouin E, Saudes L, Kaphan R, Puchois A, Pradier C, Montagne N. Procalcitonin and C-Reactive Protein/Procalcitonin Ratio as Markers of Infection in Patients With Solid Tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 12;8:627967.

Vincenzi B, Fioroni I, Pantano F, Angeletti S, Dicuonzo G, Zoccoli A, Santini D, Tonini G. Procalcitonin as diagnostic marker of

infection in solid tumors patients with fever. *Sci Rep*. 2016 Jun 17;6:28090.

Wang XJ, Tan TT, Lim ST, Farid M, Tao M, Quek R, Chan A, Tang T. Role of Procalcitonin in Differentiating between Infectious and Noninfectious Fevers among Patients with Lymphoma. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug;37(8):908-915.

Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005 Nov;13(11):870-7.

Zhao Z, Li X, Zhao Y, Wang D, Li Y, Liu L, Sun T, Chen G. Role of C-reactive protein and procalcitonin in discriminating between infectious fever and tumor fever in non-neutropenic lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(33):e11930.

## Voorlichting

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke voorlichting wordt aanbevolen bij patiënten met koorts in de palliatieve fase en hun naasten?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Heb tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten.
- Stem de voorlichting af op de behoefte van de patiënt en diens naasten.
- Geef voorlichting aan de patiënt en naasten over:
  - wat koorts is, waardoor het ontstaat en hoe het behandeld kan worden;
  - koorts als mogelijke oorzaak van medicatie of behandeling;
  - welk onderzoek verricht kan worden om de oorzaak van koorts vast te stellen en wat de voor- en nadelen daarvan zijn;
  - de lichamelijke verzorging bij koorts en voldoende inname van vocht;
  - wanneer, met wie en hoe contact op nemen bij koorts;
  - wat de patiënt zelf kan doen om (de klachten van) koorts te verminderen: niet-medicamenteuze maatregelen (zie [module Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)) en inname van medicatie (bijv. een NSAID of paracetamol) (zie [module Medicamenteuze symptomatische behandeling](#)).
- Maak zo nodig gebruik van de terugvraagmethode.
- Wijs de patiënt op de informatie over koorts van:
  - Overpalliatievezorg.nl: <https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/koorts>;
  - Thuisarts.nl: <https://www.thuisarts.nl/koorts>.
- Houd bij de voorlichting rekening met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt) en de sociaaleconomische en culturele achtergrond. Maak hierbij zo nodig gebruik van de bij de [Overwegingen](#) gegeven links.

## Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

## Overwegingen

Voorwaarden voor goede voorlichting zijn tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten.

Het is belangrijk om mensen goed voor te lichten over koorts en de behandeling ervan. De voorlichting wordt afgestemd op de behoefte van de patiënt en diens naasten.

Er is geen onderzoek naar voorlichting over koorts in de palliatieve fase. Het onderstaande representeert de mening van de werkgroep.

Bij de voorlichting wordt aandacht besteed aan:

- wat koorts is, waardoor het ontstaat en hoe het behandeld kan worden. Bij het bespreken van de oorzaak wordt vooral aandacht besteed aan het onderscheid tussen koorts door de onderliggende ziekte (meestal kanker), koorts door een infectie (waarbij behandeling met antibiotica aan de orde kan zijn en soms snelle actie vereist is) en koorts door geneesmiddelen (inclusief systemische therapie) waarbij het medicament meestal gestaakt wordt, maar soms ook niet;

- welk onderzoek verricht kan worden om de oorzaak van koorts vast te stellen en wat de voor- en nadelen daarvan zijn;
- het belang van goede lichamelijke verzorging (bijvoorbeeld huidverzorging bij veel zweten) en van veel drinken bij vochtverlies door veel zweten;
- wanneer, met wie en hoe contact op nemen bij koorts. Redenen om snel contact op te nemen kunnen zijn ernstige ziekteverschijnselen, hoge koorts (>39°) en/of koude rillingen. Indien patiënten behandelingen krijgen die gepaard gaan met een verminderde weerstand (bijvoorbeeld neutropenie) is een temperatuur van >38,5° vaak al een reden om contact op te nemen, ook zonder ernstige ziekteverschijnselen;
- wat de patiënt zelf kan doen bij koorts:
  - toepassen van niet-medicamenteuze maatregelen, zoals beschreven in de [module Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)
  - inname van koortsverlagende medicatie, bijv. een NSAID (naproxen of ibuprofen) of paracetamol, zoals beschreven in de [module Medicamenteuze symptomatische behandeling](#)
- Verder kan de patiënt gewezen worden op informatie zoals die te vinden is op Overpalliatievezorg.nl (<https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/koorts>) en Thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/koorts>).

Bij de voorlichting dient rekening gehouden te worden met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt) en de sociaaleconomische en culturele achtergrond.

Het verdient aanbeveling om gebruik te maken van [de terugvraagmethode](#) (methode om na te gaan of de boodschap goed is overgekomen, zie onderstaande link).

Zie voor handvatten onderstaande links:

- <https://www.pharos.nl/factsheets/laaggeletterdheid-en-beperkte-gezondheidsvaardigheden>  
Informatie over beperkte gezondheidsvaardigheden, laag- en ongeletterdheid en over signaleren, begrijpelijke communicatie bij beperkte gezondheidsvaardigheden en de terugvraagmethode.
- <https://www.pharos.nl/kennisbank/checklist-herkennen-laaggeletterdheid/>  
Checklist om laaggeletterdheid te herkennen.
- <https://www.pharos.nl/begrijpjelichaam/>
- <https://www.cbg-meb.nl/documenten/beleidsdocumenten/2023/01/01/patientvriendelijke-termen>  
Uitleg van medische termen in begrijpelijke taal.
- <https://www.pharos.nl/thema/palliatieve-zorg/>  
Informatie interculturele palliatieve zorg ('In gesprek over leven en dood') en over begrijpelijke palliatieve zorg ('Goed Begrepen'), praktische tips en diverse hulpmiddelen.
- [Lessen uit gesprekken over leven en dood - Pharos](#)  
Bevindingen uit voorlichtingsbijeenkomsten en uit onderzoek over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond.
- <https://www.huisarts-migrant.nl/palliatieve-zorg/>  
Informatie over migranten voor huisartsen.
- [Handreiking 'Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond'](#)  
Handreiking voor artsen en verpleegkundigen die te maken hebben met palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond.
- [Cultuursensitieve palliatieve zorg - Palliaweb](#)  
Aandachtspunten voor palliatieve zorg voor mensen met een migratieachtergrond.
- <https://www.pharos.nl/kennisbank/infographic-wat-is-cultuursensitief-werken/>  
Infographic over cultuursensitief werken.

## Beleid

Vastgesteld: 04-06-2024    Regiehouder: Stichting PZNL

Deze module is onderverdeeld in submodules en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule- en/of paragraaftitel.

## Behandeling van de oorzaak

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat wordt aanbevolen ten aanzien van de behandeling van de oorzaak van koorts bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Overweeg behandeling van de oorzaak van koorts in de palliatieve fase. De behandeling moet passend zijn in het licht van de wensen van de patiënt, de algehele conditie en de levensverwachting

- bij tumorkoorts: palliatieve systemische behandeling, indien de patiënt dit wil en er een redelijke kans op respons is;
- bij koorts t.g.v.:
  - infectie: behandeling van de infectie;
  - medicamenten: staken van de medicatie;
  - bestralingsreactie (m.n. bestralingspneumonitis): corticosteroiden;
  - trombose en/of longembolie: antistolling;
  - transfusie: staken transfusie;
  - bijnierinsufficiëntie: (hervatten) corticosteroiden;
  - graft versus host reactie: immunosuppressiva;
  - comorbiditeit: behandelen van onderliggende ziekte.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Indien mogelijk wordt de oorzaak van de koorts behandeld [Zhukovsky 2002].

- Bij tumorkoorts is palliatieve systemische behandeling (antihormonale therapie, chemotherapie, doelgerichte therapie en/of immunotherapie) aangewezen [Foggo 2015, Zell 2005, Zhukovsky 2002]. De behandeling moet passend zijn in het licht van de wensen van de patiënt, de kans op response, de algehele conditie en de levensverwachting van de patiënt. De afwegingen voor systemische behandeling vallen buiten het bestek van deze richtlijn.
- Bij koorts t.g.v. infectie is behandeling van de infectie (bijv. met antibiotica, antimycotica of antivirale middelen) aangewezen, indien mogelijk en gewenst door de patiënt. Verdere bespreking hiervan valt buiten het bestek van deze richtlijn.
- Bij koorts ten gevolge van medicamenten wordt de verantwoordelijke medicatie meestal gestaakt [Spelman 2022]. Bij koorts t.g.v. immunotherapie zal daarnaast meestal ook behandeling met prednison noodzakelijk zijn. Als er een sterke indicatie is voor de behandeling, de koorts tijdelijk is en niet te veel klachten geeft, wordt de medicatie gecontinueerd.
- Bij koorts t.g.v. bestralingsreacties (m.n. bestralingspneumonitis) kan behandeling met corticosteroiden overwogen worden.
- Bij koorts t.g.v. trombose en/of longembolie is behandeling met antistolling (vooral DOACs of laagmoleculaire heparines) aangewezen.
- Bij koorts t.g.v. transfusie van erythrocyten of trombocyten reageert de koorts altijd op staken van de transfusie.
- Bij een bijnierinsufficiëntie als gevolg van staken van corticosteroiden worden deze hervat. Bij bijnierinsufficiëntie door

andere oorzaken (bijv. uitgebreide metastasering in de bijnieren) wordt gestart met corticosteroiden.

- Een graft versus host reactie wordt behandeld met immunosuppressiva.
- Indien de koorts het gevolg is van comorbiditeit (bijv. SLE, reumatoïde artritis) wordt deze behandeld (indien mogelijk).

## Referenties

Chen LK, Chou YC, Hsu PS, Tsai ST, Hwang SJ, Wu BY, Lin MH, Chen TW. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer*. 2002 Oct;10(7):538-41.

Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J, Webb D, Chye R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. *Palliat Med*. 2003 Jan;17(1):44-8.

Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):292-4.

Honsi J, Walsh D, Panta R, Lagman R, Nelson KA, Longworth DL. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2000 Nov;8(6):487-92.

Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology, and treatments. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Feb;33(2):224-8.

Mirhosseini M, Oneschuk D, Hunter B, Hanson J, Quan H, Amigo P. The role of antibiotics in the management of infection-related symptoms in advanced cancer patients. *J Palliat Care*. 2006 Summer;22(2):69-74.

Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jul;24(1):64-70.

Nakagawa S, Toya Y, Okamoto Y, Tsuneto S, Goya S, Tanimukai H, Matsuda Y, Ohno Y, Eto H, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. Can anti-infective drugs improve the infection-related symptoms of patients with cancer during the terminal stages of their lives? *J Palliat Med*. 2010 May;13(5):535-40.

Oh DY, Kim JH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006 Mar;15(1):74-9.

Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Dec;16(6):374-81.

Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Aug;30(2):175-82.

Spelman D, Mangalore RP. Drug fever. *UpToDate*, december 2022.

Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov;20(5):326-34.

White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May;25(5):438-43.

Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005 Nov;13(11):870-7.

Zhukovsky DS. Fever and sweats in the patient with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002 Jun;16(3):579-88, viii.

## Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke niet-medicamenteuze interventies worden aanbevolen bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Zorg voor stabiele, koele omgevingstemperatuur. Gebruik eventueel een ventilator.
- Pas koelen (sponzen van de huid met lauw of koud water, gebruik van ice packs of koeldekens) alleen toe bij hyperthermie bij het maligne neuroleptica/serotonerg syndroom.
- Indien koorts gepaard gaat met zweten, overweeg dan de volgende maatregelen:
  - Gebruik katoenen of bamboekleding en beddengoed, regelmatig verschonen.
  - Leg een molton (indien beschikbaar) over matras en kussen.
  - Gebruik geen plastic onderleggers.
  - Probeer huidirritatie en smetten te voorkomen.
  - Zorg voor voldoende inname van vocht (eventueel subcutaan of intraveneus).

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Niet-medicamenteuze interventies kunnen worden ingezet om koorts te verminderen, koorts-geassocieerde klachten zoals malaise, zweten, hoofdpijn, gewrichtspijn en/of spierpijn te verlichten en het comfort van de patiënt te verbeteren. Het gaat vooral om maatregelen om te koelen. Deze omvatten het sponzen van de huid met lauw of koud water, het gebruik van ice packs of koeldekens en het gebruik van een ventilator.

Er is vrijwel geen onderzoek verricht naar het effect van koelen op koorts en op koorts-geassocieerde klachten bij patiënten in de palliatieve fase. Het onderzoek is vooral verricht bij volwassen patiënten op de intensive care en bij kinderen. Onderzoek bij kinderen blijft hier verder buiten beschouwing.

Een systematische review includeerde zes gerandomiseerde studies bij volwassen patiënten met koorts op de intensive care (4), bij neurologische patiënten (1) en bij medische/oncologische patiënten (1) [Chan 2010, Xue 2011]. Vier RCT's (inclusief de studie bij medische/oncologische patiënten) vergeleken koelen met sponzen, koeldekens of ice packs met niet koelen en vonden geen verschil in het effect op de lichaamstemperatuur. Een studie vond geen verschil in de tijd tot normalisering van de lichaamstemperatuur tussen paracetamol, paracetamol + koeldekens en paracetamol + ice pack. Vijf studies lieten een (niet-significant) verhoogde kans op rillen zijn bij koelen. Het effect op koorts-geassocieerde klachten werd niet vermeld.

Een andere systematische review includeerde twee RCT's waarbij paracetamol + koelen werd vergeleken met paracetamol alleen bij patiënten op de intensive care met koorts [Hammond 2011]. Beide studies vonden een significant verschil in effect op koorts tussen beide armen ten gunste van paracetamol + koelen.

Een recente systematische review includeerde RCT's waarbij antipyretische behandelingen (niet-medicamenteus en medicamenteus) werden vergeleken met geen behandeling ongeacht de oorzaak en de setting [Holgerson 2022]. Het primaire eindpunt was overleving. Er werden zeven RCT's gevonden (allen verricht bij patiënten op de intensive care), waarbij het effect op koorts van koelen werd vergeleken met niet koelen (beiden met of zonder antipyretische medicamenteuze behandeling). Twee



studies lieten een significant verschil ( $p < 0,05$ ) in temperatuur zien en vijf studies geen significant verschil.

In totaal werden in de drie reviews 10 verschillende RCT's besproken waarin koelen vergeleken werd met niet koelen. Drie studies lieten een significant verschil zien en zeven studies niet. Het effect op koorts-geassocieerde klachten is niet onderzocht. Enkele studies suggereerden dat koelen resulteert in een grotere kans op rillen, maar het verschil was niet significant.

Onderzoek naar het effect van koelen op koorts is dus vrijwel uitsluitend beperkt tot onderzoek bij patiënten op de intensive care en de resultaten zijn tegenstrijdig.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende grond is om koelen met behulp van sponzen, koeldekens of ice packs te adviseren bij patiënten met koorts in de palliatieve fase.

Koelen wordt wel toegepast bij hyperthermie bij het maligne neuroleptica syndroom/serotonerg syndroom.

De hiernavolgende adviezen zijn gebaseerd op de ervaring en mening van de werkgroep.

Het is aannemelijk dat een stabiele, koele omgevingstemperatuur prettig is voor patiënten met koorts in de palliatieve fase.

Eventueel kan daarbij een ventilator gebruikt worden.

Als de koorts gepaard met zweten is het belangrijk om:

- katoenen of bamboekleding en beddengoed te gebruiken;
- kleren en beddengoed regelmatig te verschoneren;
- een molton (matrasbeschermer, indien beschikbaar) te leggen over matras en kussen;
- geen plastic onderleggers te gebruiken;
- huidirritatie en smetten te voorkomen;
- te zorgen voor voldoende inname van vocht (evt. subcutaan of intraveneus).

## Referenties

Chan EY, Chen WT. External Cooling Methods for Treatment of Fever in Adults: a Systematic Review. *JBI Libr Syst Rev.* 2010;8(8 Suppl):1-11.

Hammond NE, Boyle M. Pharmacological versus non-pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2011 Feb;24(1):4-17.

Holgerson J, Ceric A, Sethi N, Nielsen N, Jakobsen JC. Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ.* 2022 Jul 12;378:e069620.

Xue J. External cooling methods for treatment of fever in adults: a systematic Review. *J Adv Nursing* 2011; 67: 269-275.

## Medicamenteuze symptomatische behandeling

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze interventies worden aanbevolen bij koorts bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode:

Evidence-based (medicamenteuze behandeling van tumorkoorts)

Consensus-based (medicamenteuze behandeling van koorts door andere oorzaken)

### Aanbevelingen

- Overweeg symptomatische medicamenteuze behandeling van koorts bij patiënten in de palliatieve fase als behandeling van de oorzaak niet gewenst, niet mogelijk of niet effectief is, en als de koorts gepaard gaat met klachten, zoals malaise, zweten, hoofdpijn, gewrichtspijn en/of spierpijn.
- Overweeg daarbij de volgende middelen:
  - Een NSAID is eerste keuze, bijvoorbeeld naproxen 2dd 250 mg of ibuprofen 3dd 400 mg. Geef bij andere risicofactoren voor maagbeschadiging (bijv. voorgeschiedenis met maagklachten, leeftijd >70 jaar, gebruik van antistolling, corticosteroiden of SSRI's) daarbij een protonpompremmer;
  - Bij een contra-indicatie voor een NSAID: paracetamol 4dd 1000 mg p.o.;
  - Alternatieven zijn een corticosteroid (dexamethason 1dd 4 mg of prednisolon 1dd 30 mg), als er ook een andere indicatie voor is (bijvoorbeeld vermoeidheid, anorexie of misselijkheid) of oxybutynine 2dd 2,5 mg (als er ook sprake is van overmatig zweten).

### Literatuurbespreking

### Literatuuronderzoek

De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van medicamenteuze behandeling op patiënten met tumorkoorts in de palliatieve fase?

#### PICO

P	Patiënten met tumorkoorts in de palliatieve fase.
I	Medicamenteuze behandeling (paracetamol, NSAID, corticosteroiden).
C	Behandelingen onderling, andere behandeling, geen behandeling, placebo.
O	Cruciaal: koorts, bijwerkingen. Belangrijk: kwaliteit van leven.

### Zoeken en selecteren van studies

Op 14 december 2022 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 2653 hits op. Na ontubbeling (N = 217) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N = 116) bleven er 2320 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in [bijlage Zoekverantwoording](#)

Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- alle inclusiecriteria vermeld in de PICO;
- studietype: systematische reviews, meta-analyses of RCTs; voor systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies;
- taal: Engels, Nederlands;
- geen tijdslimiet.

In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 6 referenties geïncludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleef 1 systematische review [Zhang 2019] en 1 RCT [Tsavaris 1990] over. In [bijlage Zoekverantwoording](#) is een volledig overzicht opgenomen van de 4 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

## Resultaten

### Beschrijving van de studies

Zhang et al. zochten naar studies die het effect bestudeerden van naproxen voor de behandeling van tumorkoorts [Zhang 2019]. Het literatuuronderzoek gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers, zonder taalrestrictie of tijdslimiet. Ze includeerden 15 studies (gepubliceerd tot juli 2018), met als enige RCT de studie van Tsavaris [Tsavaris 1990]. Zhang et al. deden ook een meta-analyse, maar combineerden hierbij (onterecht) alle resultaten ongeacht het studietype.

Tsavaris et al. randomiseerden 48 patiënten (25 mannen, 23 vrouwen) met tumorkoorts naar één van de volgende drie behandelingen: naproxen 500 mg/dag (N=16), indomethacine 75 mg/dag (N=16) of diclofenac 75 mg/dag (N = 16) [Tsavaris 1990]. Er waren geen opvallende verschillen in basiskenmerken tussen de 3 behandelgroepen (gemiddelde leeftijd, respectievelijk 56,6 vs. 61,8 vs. 61,5 jaar); de meest voorkomende tumortypes waren coloncarcinoom (N=20), borstkanker (N = 7) en longkanker (N=6). De gerapporteerde uitkomstmaten waren koorts (gemiddelde daling in lichaamstemperatuur, duur van antipyretisch effect) en bijwerkingen. Het risico op bias van deze studie was onzeker door de onvolledige beschrijving van de gebruikte methodologie.

### Effecten

Tsavaris et al. rapporteerden geen significant verschil in de daling van de gemiddelde lichaamstemperatuur na 10 dagen (naproxen -1,46° vs. diclofenac -1,08° vs. indomethacine -1,42° C) [Tsavaris 1990]. Ook de duur van het antipyretische effect verschilde niet significant (32,25 vs. 30,85 vs. 33,8 dagen).

Er werden geen significante bijwerkingen vastgesteld, maar kwantitatieve gegevens werden niet gerapporteerd.

Het effect op de kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

## Conclusies

<b>ZEER LAAG</b>	Er lijkt geen significant verschil te zijn in het effect op koorts van naproxen, diclofenac of indomethacine bij patiënten met tumorkoorts, maar de evidence is zeer onzeker. [Tsavaris 1990]
<b>ZEER LAAG</b>	De evidence is zeer onzeker over de bijwerkingen van naproxen, diclofenac of indomethacine bij patiënten met tumorkoorts. [Tsavaris 1990]

## Overwegingen

Een groot deel van de studies naar het effect van antipyretica (koortsverminderende medicatie) is verricht bij kinderen. In het volgende worden alleen studies besproken die voor een groot deel of uitsluitend verricht zijn bij volwassenen. Geen van de studies is verricht bij een populatie van uitsluitend patiënten in de palliatieve fase.

## Medicamenteuze behandeling van tumorkoorts

Bij het literatuuronderzoek is het effect van medicamenteuze behandeling op tumorkoorts onderzocht. Er is slechts één gerandomiseerde studie gevonden [Tsavaris 1990]. Daarbij werd geen significant verschil gevonden in het antipyretische effect van drie NSAID's (naproxen, diclofenac en indomethacine) en de duur ervan. De temperatuur nam af met 1-1,5° en het effect hield 30-33 dagen aan. Naproxen had het snelste effect (gemiddeld na 8,2 uur versus 21,4 uur bij diclofenac en 20,1 uur bij indomethacine). De review van Zhang includeerde naast de studie van Tsavaris [1990] één vergelijkende niet-gerandomiseerde studie, drie cross-sectionele studies en 10 case series [Zhang 2019]. Bij de niet-gerandomiseerde studies werden in totaal 734 patiënten geïncludeerd. In de meeste studies werd naproxen in een dosering van 2dd 250 mg gegeven. Bij 388 patiënten was er sprake van tumorkoorts. Onder behandeling met naproxen normaliseerde de temperatuur bij gemiddeld 94% (range 54-100%, 95% BI 88-97%) van de patiënten. Er leek geen duidelijk verschil in de reactie op naproxen aanwezig te zijn tussen patiënten met solide tumoren en patiënten met hematologische maligniteiten.

Chang onderzocht retrospectief 39 patiënten met verdenking op tumorkoorts, die behandeld werden met naproxen [Chang 1988-1 en 1988-2]. Bij 36 patiënten (90%) normaliseerde de temperatuur. Twaalf van deze patiënten (waarvan 11 een hematologische maligniteit hadden) werden tijdens een koortperiode op een ander moment behandeld met corticosteroiden (hydrocortison, prednison of methylprednisolon) voor een andere indicatie (bijv. als onderdeel van de systemische behandeling of i.v.m. trombopenie). Bij zes patiënten (50%) normaliseerde de temperatuur. Verder zijn er geen data over het effect van corticosteroiden op tumorkoorts.

Kathula onderzocht het effect van rofecoxib, een cyclo-oxygenase II-remmer (ander type NSAID) bij vijf patiënten met tumorkoorts [Kathula 2003]. De temperatuur normaliseerde bij alle patiënten.

Er zijn geen data over het effect van paracetamol op tumorkoorts.

Smith en Yarchoan onderzochten het effect van oxybutytinine 2dd 2,5 mg op tumorkoorts bij twee patiënten met een cholangiocarcinoom en een hepatocellulair carcinoom, die niet gereageerd hadden op naproxen [Smith 2019, Yarchoan 2019]. De temperatuur normaliseerde bij beide patiënten binnen enkele uren. Bij beide patiënten verdween ook het nachtzweeten.

## Medicamenteuze behandeling van koorts door andere oorzaken

Een recente meta-analyse includeerde 42 studies bij in totaal 5140 patiënten met koorts door diverse oorzaken, waarbij niet-medicamenteuze (koelen) en medicamenteuze antipyretische therapie werden vergeleken met geen behandeling of placebo [Holgerson 2022]. Bij 3277 patiënten was er sprake van infectieuze koorts, bij 1139 patiënten van non-infectieuze koorts en bij de overige patiënten was de oorzaak van de koorts onbekend. Er waren geen verschillen in overleving of ernstige bijwerkingen. De gemiddelde maximale temperatuurdaling bij medicamenteuze behandeling was hoger dan die bij koelen (1,28°C (± 0,45) versus 1,07°C (± 0,62)). Bij 22 studies werd medicamenteuze behandeling vergeleken met placebo (n = 21) of geen behandeling (n = 1). In totaal werden 38 vergelijkingen (22 NSAID, 11 paracetamol en 5 acetylsalicylzuur) gerapporteerd. Bij 34 vergelijkingen was de temperatuur significant (p < 0,05) lager t.o.v. placebo of geen behandeling. Verschillen in effect tussen NSAID's, paracetamol en acetylsalicylzuur werden niet gerapporteerd.

Een systematische review bij kritisch zieke volwassen patiënten met koorts includeerde 13 RCT's waarbij koeling (n = 3) of een antipyreticum (paracetamol (n = 6) of een NSAID (n = 3)) werden vergeleken met geen koeling of placebo [Sakkat 2021]. Koeling resulteerde in een sterker verschil in temperatuur met de controlegroep (gemiddeld verschil -0,93°, 95%BI -1,12 tot -0,74) dan medicamenteuze behandeling (gemiddeld verschil -0,27°, 95%BI -0,35 tot -0,20). Er waren geen verschillen in temperatuurdaling tussen paracetamol of een NSAID. Er waren geen verschillen in mortaliteit, duur van het verblijf op de intensive care of verbetering van de bloeddruk.

Oborilova vergeleek in een niet-gerandomiseerde studie het effect van diclofenac 75 mg i.v., metamizol 1000 of 2500 mg i.v. en proparacetamol 1000 of 2000 mg i.v. bij 254 patiënten (leeftijd 12-84 jaar) met hematologische maligniteiten [Oborilova 2002]. 33% had koorts door een infectie, 39% had tumorkoorts en 28% had koorts door andere oorzaken. De sterkste daling van de temperatuur na 60 en 120 minuten werd gezien bij metamizol 2500 mg (0,82° resp. 1,62°) en de minste daling bij proparacetamol 1000 mg (0,70° resp. 1,41°), maar de verschillen waren klein. De resultaten werden niet uitgesplitst naar de oorzaak van de koorts. 87% van de patiënten gaf een verbetering van de koortsgelateerde symptomen aan.

Zhang [2019] onderzocht ook het effect van naproxen op koorts door onbekende oorzaak (zes niet-gerandomiseerde studies bij 227 patiënten). Het succespercentage varieerde van 43-87,5% (gemiddeld 68%, 95% BI 54-79%).

Can verrichte een gerandomiseerde studie, waarbij paracetamol 1000 mg i.v. werd vergeleken met ibuprofen 400 mg i.v. bij 200 volwassen patiënten die zich meldden op de SEH met een temperatuur van 38° of hoger [Can 2020]. In beide groepen trad een significante afname van de temperatuur op en een verbetering van de koortsgelateerde symptomen; er was geen significant

verschil tussen beide groepen.

Paramba verrichte een gerandomiseerde studie waarbij paracetamol 1000 mg p.o., paracetamol 1000 mg i.v. en diclofenac 75 mg i.v. werden vergeleken bij 434 patiënten die de SEH bezochten i.v.m. een temperatuur van 38.5° of hoger [Paramba 2013]. Diclofenac gaf de sterkste daling van de temperatuur en paracetamol p.o. de minste.

Een review uit 2010 includeerde vijf studies, waarbij paracetamol werd vergeleken met ibuprofen bij volwassen patiënten met koorts als bijwerking van interferon (drie studies), koorts na CVA (een studie) en koorts door malaria (een studie) [Pierce 2010]. Drie studies lieten een sterkere daling van de temperatuur zien bij ibuprofen en twee studies lieten geen significant verschil zien.

Geen van bovengenoemde studies is verricht bij patiënten in de palliatieve fase. De studies laten zien dat zowel paracetamol als NSAID's een significante daling van de temperatuur geven (zowel bij infectieuze als bij non-infectieuze koorts), en een verbetering van welbevinden en koortsgelateerde klachten, maar geen invloed hebben op het ziektebeloop. Sommige studies suggereren een sterker effect van NSAID's, maar dat komt niet in alle studies naar voren.

## Conclusie

Bij patiënten met koorts in de palliatieve fase heeft behandeling van de oorzaak - als dat mogelijk is - de voorkeur (bijvoorbeeld systemische therapie, behandeling van infecties, staken van medicatie, zie [module Behandeling van de oorzaak](#)). Wanneer dit niet gewenst, niet mogelijk of niet effectief is kan overwogen worden om de koorts symptomatisch te behandelen met als doel om de met koorts gepaard gaande klachten, zoals malaise, zweten, hoofdpijn, gewrichtspijn en spierpijn, te verlichten.

Hoewel de resultaten niet eenduidig zijn, suggereren gerandomiseerde studies dat NSAID's een sterker antipyretisch effect hebben dan paracetamol. Behandeling met naproxen (in een dosering van 2dd 250 mg) of ibuprofen (in een dosering van 3dd 400 mg) kan worden overwogen. Bij risicofactoren voor maagbeschadiging (leeftijd >70 jaar, gebruik van antistolling, corticosteroiden of SSRI's) wordt daarbij een protonpompremmer voorgeschreven.

Bij een contra-indicatie voor een NSAID (bijvoorbeeld bij kwetsbare ouderen) is behandeling met paracetamol 4dd 1000 mg p.o. aangewezen.

Alternatieven zijn een corticosteroïd (dexamethason 1dd 4 mg of prednisolon 1dd 30 mg) als er ook een andere indicatie voor is (bijv. vermoeidheid, anorexie of misselijkheid) of oxybutynine 2dd 2,5 mg (als er ook sprake is van overmatig zweten, dat behandeling behoeft).

## Referenties

Can Ö, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of intravenous ibuprofen and paracetamol in the treatment of fever: A randomized double-blind study. *Am J Emerg Med.* 2021 Aug;46:102-106.

Chang JC. Antipyretic effect of naproxen and corticosteroids on neoplastic fever. *J Pain Symptom Manage.* 1988 Summer;3(3):141-4.

Chang JC. Neoplastic fever: naproxen or corticosteroids? *Am J Nurs.* 1988 Sep;88(9):1255.

Holgerson J, Ceric A, Sethi N, Nielsen N, Jakobsen JC. Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ.* 2022 Jul 12;378:e069620.

Kathula SK, Shah K, Polenakovik H, Koduri J. Cyclo-oxygenase II inhibitors in the treatment of neoplastic fever. *Support Care Cancer.* 2003 Apr;11(4):258-9.

Oborilová A, Mayer J, Pospíšil Z, Korístek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Dec;24(6):608-15.

Paramba FC, Naushad VA, Purayil N, Mohammed OH, Chandra P. Randomized controlled study of the antipyretic efficacy of oral paracetamol, intravenous paracetamol, and intramuscular diclofenac in patients presenting with fever to the emergency department. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:371-6.

Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar;44(3):489-506.

Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J, Farooqi MAM, Alshamsi F, Alhazzani W. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2021 Feb;61:89-95.

Smith TJ, Yarchoan M, Leon-Ferre RA, Tucker W, Loprinzi CL. Treatment of neoplastic fever and sweats in two cancer patients with oxybutynin. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:31\_suppl, 128-128

Tsavaris N, Zinelis A, Karabelis A, Beldecos D, Bacojanis C, Milonakis N, Karvounis N, Kosmidis P. A randomized trial of the effect of three non-steroid anti-inflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever. *J Intern Med.* 1990 Nov;228(5):451-5.

Yarchoan M, Tucker W, Smith TJ. Successful Treatment of Neoplastic Fever with Oxybutynin. *J Palliat Med.* 2019 Dec;22(12):1491.

Zhang H, Wu Y, Lin Z, Zhong X, Liu T, Huang Z, Yang Y. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(22):e15840.

## Stappenplan

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

### Stap 1 - Anamnese en lichamelijk onderzoek

- Neem een anamnese af en doe zo nodig een lichamelijk onderzoek.

### Stap 2 - Aanvullend onderzoek

- Overweeg om aanvullend onderzoek in te zetten om een infectie aan te tonen of aannemelijk te maken, duidelijkheid te verkrijgen over de oorzaak van de koorts en/of om gerichte behandeling mogelijk te maken. Houd bij de afweging om aanvullend onderzoek in te zetten rekening met het feit of het passend is in het kader van de lichamelijke toestand, setting de wensen en de levensverwachting van de patiënt. Zet alleen aanvullende diagnostiek in als het therapeutische consequenties heeft.
- Overweeg:
  - bloedonderzoek (leucocytenaantal met differentiatie, CRP), microbiologisch onderzoek (kweken, serologie) en/of beeldvormend onderzoek om een infectie aannemelijk te maken of aan te tonen;
  - een proefbehandeling met naproxen als diagnosticum voor tumorkoorts.

### Stap 3 - Licht de patiënt voor over koorts en de (mogelijke) behandeling daarvan.

- Houd daarbij rekening met de gezondheidsvaardigheden en de sociaaleconomische en culturele achtergrond van de patiënt.

### Stap 4 - Behandeling van de oorzaak

- Overweeg behandeling van de oorzaak van koorts in de palliatieve fase. De behandeling moet passend zijn in het licht van de wens van de patiënt, de algehele conditie en de levensverwachting. Daarbij kan gedacht worden aan:
  - palliatieve systemische behandeling
  - behandeling van infecties;
  - staken van medicatie;
  - corticosteroiden bij bestralingsreacties (m.n. bestralingspneumonitis);
  - antistolling bij trombose en/of longembolie;
  - staken van transfusie;
  - corticosteroiden bij bijnierinsufficiëntie;
  - immunosuppressie bij graft versus host reactie;
  - behandeling van comorbiditeit.

### Stap 5 - Niet-medicamenteuze en/of medicamenteuze symptomatische behandeling

- Zorg voor stabiele, koele omgevingstemperatuur. Gebruik eventueel een ventilator.
- Pas koelen (sponzen van de huid met lauw of koud water, gebruik van ice packs of koeldekens) alleen toe bij hyperthermie bij het maligne neuroleptica/serotonerg syndroom.
- Indien koorts gepaard gaat met zweten, overweeg dan de volgende maatregelen:
  - Gebruik katoenen of bamboekleding en beddengoed, regelmatig verschonen.
  - Leg een molton (matrasbeschermer, indien beschikbaar) over matras en kussen.
  - Gebruik geen plastic onderleggers.
  - Probeer huidirritatie en smetten te voorkomen.
  - Zorg voor voldoende inname van vocht (eventueel subcutaan of intraveneus).
- Overweeg symptomatische medicamenteuze behandeling van koorts bij patiënten in de palliatieve fase als behandeling van de oorzaak niet gewenst, niet mogelijk of niet effectief is, en als de koorts gepaard gaat met klachten, zoals malaise, zweten, hoofdpijn, gewrichtspijn en/of spierpijn. Overweeg daarbij de volgende middelen:
  - Een NSAID is eerste keuze, bijvoorbeeld naproxen 2dd 250 mg of ibuprofen 3dd 400 mg. Geef bij andere risicofactoren voor maagbeschadiging (bijv. voorgeschiedenis met maagklachten, leeftijd >70 jaar, gebruik van antistolling, corticosteroiden of SSRI's) daarbij een protonpompremmer;
  - Bij een contra-indicatie voor een NSAID: paracetamol 4dd 1000 mg p.o.;
  - Alternatieven zijn dexamethason 1dd 4 mg of prednisolon 1dd 30 mg (als er ook een andere indicatie voor is,

bijvoorbeeld vermoeidheid, anorexie of misselijkheid) of oxybutynine 2dd 2,5 mg (als er ook sprake is van overmatig zweten).



## Bijlagen

Vastgesteld: 04-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL



## Verantwoording



### Autorisatiedatum en geldigheid

Deze multidisciplinaire richtlijn is goedgekeurd op 1 mei 2024. De eigenaars van de richtlijn moeten kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

Bij voorkeur beoordelen de eigenaars jaarlijks de (modules van de) richtlijn op actualiteit. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de inhoud dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur verlengd. De geldigheid van de (modules van de) richtlijn komt eerder te vervallen, indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn tot (modulaire) herziening.

Stichting PZNL draagt gedurende de hele geldigheidsduur zorg voor het beheer en de ontsluiting van deze richtlijn.

### Initiatief en betrokken verenigingen

#### Initiatief

- Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)
- IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

#### Regiehouder

Stichting PZNL is als regiehouder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van (de modules van) deze richtlijn en daarmee de eerstverantwoordelijke om bij te houden of de richtlijn geüpdatet moet worden.

#### Eigenaarschap

Het eigenaarschap van deze richtlijn ligt bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn hebben geautoriseerd.

#### Autoriserende/instemmende verenigingen

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

### Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg.

IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen.

Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg. Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

Stichting PZNL rekt het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence-based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. Stichting PZNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.

## Financiering en juridische betekenis

Deze richtlijn(module) is gefinancierd door ZonMW. De inhoud van de richtlijn(module) is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register van Zorginstituut Nederland betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden in het dossier van de patiënt. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van elke zorgverlener, zowel BIG-geregistreerd als niet BIG-geregistreerd.



## Samenstelling werkgroep



Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.

Het patiëntenperspectief is vertegenwoordigd door de Patiëntenfederatie Nederland in de klankbordgroep. Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een literatuuronderzoeker betrokken.

### Werkgroepleden

- Dhr. dr. A. (Alexander) de Graeff, voorzitter, internist-oncoloog hospice-arts, NIV
- Dhr. drs. A.H. (Bart) de Heij, internist-oncoloog, NIV
- Mevr. J.C. (Jeanet) Leijss-van Drie MSc, verpleegkundig specialist palliatieve zorg, V&VN (vanaf 11-1-2023)
- Mevr. J.M.G. (Jolanda) van Loenhout MANP, verpleegkundig specialist palliatieve zorg, V&VN (tot 11-1-2023)

### Klankbordleden

- Mevr. drs. A. (Ans) Aarts, klinisch geriater, NVKG
- Mevr. M. (Mary) de Weerd, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland

### Ondersteuning

- Mevr. L.K. (Jacqueline) Liu, secretaresse, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-1-2024)
- Mevr. dr. C.H. (Corinne) Stoop, procesbegeleider, adviseur palliatieve zorg, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-10-2023)
- Mevr. drs. I.D. (Inge) van Trigt, procesbegeleider, senior adviseur palliatieve zorg, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-1-2024)
- Dhr. dr. J. (Joan) Vlayen, literatuuronderzoeker, ME-TA



## Belangenverklaringen



Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een

onafhankelijkheidsverklaring ‘Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling’ zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Federatie Medisch Specialisten is door de werkgroep leden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [richtlijnen@pzn.nl](mailto:richtlijnen@pzn.nl).



## Method e



Zie [bijlage Methode \(PDF\)](#).



## Zoekverantwoording



Zie [bijlage Zoekverantwoording \(PDF\)](#).

Zie [bijlage Evidence tabellen vraag 1 \(PDF\)](#).

Zie [bijlage Evidence tabellen vraag 2 \(PDF\)](#).



## Kennislacunes



Van een kennislacune wordt gesproken als na kennissynthese geconstateerd wordt dat een gebrek aan kennis het maken van de afweging van gewenste en ongewenste effecten belemmert. De volgende vormen van kennislacunes kunnen worden onderscheiden [IQ healthcare 2013]:

- Er is geen gepubliceerd onderzoek gevonden dat aansluit op de geformuleerde uitgangsvraag (mits er optimaal gezocht is);
- Het gevonden onderzoek (één of meerdere studies) was van onvoldoende kwaliteit, vanwege
  - Lage bewijskracht van het gebruikte onderzoekdesign (bijvoorbeeld observationeel of niet-vergelijkend onderzoek bij therapeutische interventies);
  - De schatting van de effectmaat of -maten is niet precies (breed betrouwbaarheidsinterval), bijvoorbeeld doordat het onderzoek te klein in omvang was;
  - De onderzoeksresultaten zijn inconsistent, waardoor geen goede conclusie kan worden getrokken over het effect en de effectgrootte;
  - Het bewijs is indirect, door het gebruik van een andere patiëntenpopulatie dan waar de richtlijn op van toepassing is, andere uitkomst of andere determinanten of door uitsluitend indirecte vergelijkingen;
  - Er is een grote kans op rapportage- of publicatiebias (bijvoorbeeld door een sterke mate van belangenverstremgeling).

De geformuleerde kennislacunes zullen door stichting PALZON worden beoordeeld op basis van onder andere:

- al lopend onderzoek op het gebied;
- hoe goed de lacune te onderzoeken is.

Deze informatie is op te vragen bij stichting PZNL ([richtlijnen@pzn.nl](mailto:richtlijnen@pzn.nl)).

## Kennislacunes in de richtlijn ‘Koorts in de palliatieve fase’

### Onderscheid tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase

- Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over de diagnostische accuratesse van microbiologisch of serologisch

onderzoek en van beeldvormend onderzoek om onderscheid te kunnen maken tussen tumorkoorts en infectieuze koorts bij patiënten in de palliatieve fase.

- De studies die zijn gevonden over naproxentest waren van zeer lage kwaliteit.

#### **Medicamenteuze behandeling tumorkoorts**

- Slechts één gerandomiseerde studie is gevonden. Het kwaliteit van bewijs was zeer laag



#### **Communicatie- en implementatieplan**



Zie [bijlage Communicatie- en implementatieplan \(PDF\)](#).



#### **Afkortingen en begrippen**



Zie [bijlage Afkortingen en begrippen \(PDF\)](#).