

# Koorts bij volwassenen

H. de Vries, M.A. van Agtmael en J.F. Bastiaans

5

[Ga naar de website extras.bsl.nl/alledaagseklachten](https://www.extras.bsl.nl/alledaagseklachten) voor de video bij dit hoofdstuk

## 1 Inleiding

Koorts is in ons land gedefinieerd als een lichaamstemperatuur hoger dan 38,0 °C bij een persoon in rust, bij voorkeur rectaal gemeten.<sup>[1]</sup> In de Angelsaksische literatuur vindt men ook wel 38,3 °C als grenswaarde. Koorts is een in principe gezonde reactie op weefselschade en daarmee een van de belangrijkste en meest voorkomende symptomen van ziekte.<sup>[2]</sup> Het geldt als klassiek voorbeeld van een diagnostisch probleem. Dit is wel verwoord als: ‘It is in the diagnosis of a febrile illness that the science and art of medicine come together.’<sup>[3]</sup> Hiermee is ook de moeilijkheid van het probleem aangegeven. De oorzaken van koorts zijn uitermate talrijk en divers, zodat aan een beschrijving van de diagnostische methoden noodzakelijkerwijze beperkingen moeten worden opgelegd. Dit hoofdstuk gaat daarom alleen in op de diagnostiek van koorts als nieuwe klacht (minder dan twee weken aanwezig) bij ambulante, immunocompetente volwassenen. De diagnostiek bij volwassenen met koorts in het ziekenhuis, bij mensen met een gestoorde afweer en bij mensen die recent in het buitenland zijn geweest, valt buiten het bestek van dit boek. Hiervoor is het hoofdstuk *Koorts bij kinderen* opgenomen. Gezien de uitgebreidheid van het onderwerp kon ook de *evidence* van de aanbevolen diagnostiek slechts in beperkte mate achterhaald worden.

Infectie is verreweg de meest voorkomende oorzaak van koorts in de eerste en tweede lijn.<sup>[3,4]</sup> Daarbij gaat het meestal om een systemische virusinfectie.<sup>[2]</sup> Ook bij focale infecties kunnen lokaliserende symptomen ontbreken, bijvoorbeeld bij intra-abdominale abscessen.

De arts moet echter bij confrontatie met een patiënt met koorts zonder duidelijke aanwijzin-

gen voor een infectieuze oorzaak ook denken aan de mogelijkheid van weefselbeschadiging, trombose en embolie, een maligniteit, auto-immuunziekte of een geneesmiddelenreactie.

Koorts kan een diagnostisch probleem zijn voor de huisarts, maar ook de algemeen internist, internist-infectioloog, hematoloog, oncoloog, intensivist, chirurg, gynaecoloog, KNO-arts, geria-ter en verpleeghuisarts krijgen er dikwijls mee te maken. Een diagnostische opgave is veeleer de atypische presentatie van bekende ziekten dan wat men vaak denkt: de aanwezigheid van een onbekende ziekte.<sup>[5]</sup>

Context, voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek behoren in al deze settings in sterke mate richting te geven aan het aanvullend onderzoek.<sup>[1,3,6,7]</sup> Dit zou tijdige opsporing van behandelbare oorzaken bevorderen en kosten besparen.<sup>[6,7]</sup>

Om de lezer een indruk te geven van de mate van bewijskracht ter onderbouwing van een aantal belangrijke diagnostische stappen, is deze onderbouwing door de auteurs als volgt aangegeven.

- [E] = Voldoende bewijskracht; dat wil zeggen meerdere goed opgezette onderzoeken met eensluidende uitkomsten in een vergelijkbare populatie.
- [A] = Sterke aanwijzingen of indirect bewijs; dat wil zeggen één goed opgezet onderzoek met betrekking tot een vergelijkbare populatie, of meerdere onderzoeken in andere, niet geheel vergelijkbare populaties.
- [C] = Consensus uit richtlijnen of standaarden met betrekking tot de populatie.

## 2 De klacht in de bevolking

### INCIDENTIE

In het Nivel-onderzoek gaf 4,5% van de 15 tot 65-jarigen aan de afgelopen veertien dagen last te hebben gehad van koorts; van de ouderen was dat 3%.<sup>[8]</sup>

### GEVOLGEN

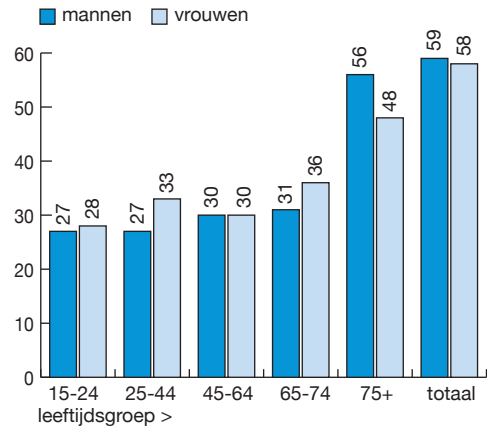
Koorts op zichzelf heeft naast voordelen voor de afweer ook nadelige gevolgen op de korte en lange termijn.<sup>[3]</sup> Koorts belast het centraal zenuwstelsel. De patiënt wordt minder alert en dit kan leiden tot wisselend of gedaald bewustzijn, met in het ergste geval een koortsdelier. Bij kinderen kunnen zich koortsconvulsies voordoen. Koorts luxeert soms een insult bij een epilepsiepatiënt.

Koorts stelt ook eisen aan de stofwisseling. Per graad verhoging van de lichaamstemperatuur neemt de O<sub>2</sub>-consumptie met 13% toe. De behoefte aan calorieën en vloeistofinname stijgt eveneens. Zweeten gaat gepaard met verlies van zouten. Bij onvoldoende intake van vloeistof en elektrolyten kan zich dehydratie ontwikkelen. Op langere termijn is gewichtsverlies mogelijk, met een negatieve stikstofbalans door afbraak van spiereiwit.

Sommige patiënten hebben geen goed begrip van de lichaamstemperatuur en denken dat koorts schadelijk is. In een Noors onderzoek onder de algemene bevolking werd de betekenis nagevraagd die mensen aan koorts hechten. Een derde dacht (ten onrechte) dat een temperatuur van 40,5 °C levensbedreigend was.<sup>[9,10]</sup>

## 3 De eerste presentatie bij de dokter

Koorts als contactreden aan het begin van een episode van huisartsbezoek doet zich voor bij 58 patiënten per 1.000 per jaar.<sup>[11]</sup> Er is geen verschil tussen mannen en vrouwen. De leeftijd is sterk bepalend. De incidentie bij kinderen is zeer hoog, vooral bij 0- tot 4-jarigen (zie het hoofdstuk *Koorts bij kinderen*). Bij 15 tot 75-jarigen ligt de incidentie rond de 30/1.000/jaar en stijgt daarboven weer tot circa 50/1.000/jaar (zie figuur 1).



**Figuur 1** Incidentie van de klacht koorts bij volwassenen aan het begin van een episode in de huisartspraktijk, per 1.000 patiënten per jaar.<sup>[11]</sup>

## 4 Pathofysiologie en differentiële diagnose

### PATHOFYSIOLOGIE

#### Koorts<sup>[1-3,12]</sup>

We spreken van koorts als de lichaamstemperatuur hoger is dan 38,0 °C. Bij gezonde mensen vertoont de lichaamstemperatuur fluctuaties over de dag en onder invloed van lichamelijke inspanning. In de vroege ochtend (6.00 uur) is de temperatuur het laagst, in de namiddag het hoogst. Als grenzen gelden 36,0 °C en 38,0 °C. Bij zware inspanning kan de temperatuur kortdurend boven de 38,0 °C uitkomen. Bij ouderen is de temperatuur doorgaans wat lager.

Koorts is het gevolg van resetting van de thermostaat in de hypothalamus. Dit wordt veroorzaakt door zogenoemde endogene pyrogenen. Deze stoffen, zoals interleukine-1 en cytokines, komen vrij uit onder meer macrofagen en endotheelcellen onder invloed van micro-organismen en van endogene stoffen, die vrijkomen bij weefselbeschadiging. Ook circulerende immuuncomplexen zetten de genoemde cellen aan tot afgifte van pyrogenen (zie figuur 2). De pyrogenen stimuleren de prostaglandineafgifte in de hypothalamus en dat verhoogt het setpoint van de thermostaat. Dit leidt via autonome zenuwbanen tot

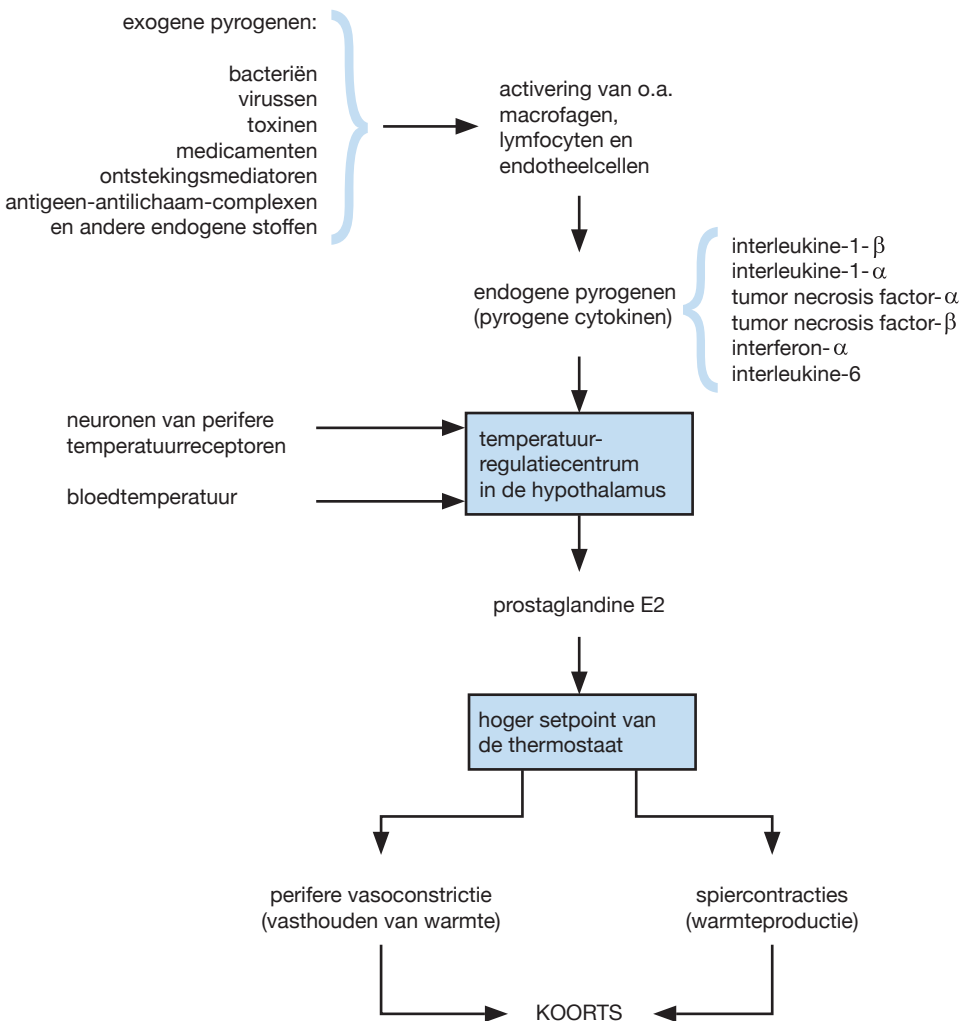
verhoogde spieractiviteit en vaatvernauwing in de huid, waardoor de lichaamstemperatuur stijgt.

Bij koorts bereikt de temperatuur zelden waarden boven de 41,4 °C; dit is het maximum van de hypothalamische thermostaat.<sup>[2]</sup> Waarden boven de 41,7 °C worden als gevaarlijk beschouwd.

**Functie** Koorts heeft een functie bij de afweer. Koorts remt de groei van virussen en een aantal bacteriesoorten en stimuleert de fagocytose en bactericide activiteit van leukocyten.

**Begeleidende verschijnselen** Als de temperatuur van het setpoint stijgt, voelt de patiënt zich *koud*

en *rillerig* (Engels: *chills*). Dit komt doordat de werkelijke temperatuur van het lichaam (nog) onder de temperatuur van het setpoint ligt. Als dit gepaard gaat met klappertanden en onbedwingbaar schudden, spreekt men van een *koude rilling* (KR, Engels: *shaking chills* of *severe shivering*). Bij dalende temperatuur van het setpoint is de lichaamstemperatuur hoger dan de setpointtemperatuur en daarom heeft de patiënt het warm en gaat *zweeten*. Deze veranderingen van het setpoint ontstaan als gevolg van de ziekte, maar ze gebeuren bijvoorbeeld ook na toediening van antipyretica, zoals paracetamol. Bij koorts zijn de schommelingen gedurende de dag meestal sterker dan



**Figuur 2** Pathofysiologie van koorts.

normaal, wat vooral merkbaar is aan de tekenen van dalende temperatuur in de voornacht: het zogenaamde *nachtzweeten*.

De pyrogenen/cytokinen die een rol spelen bij het ontstaan van koorts hebben ook een aantal algemene verschijnselen tot gevolg: *hoofdpijn, rugpijn, spierpijn elders, gewrichtspijn, verminderde eetlust en sufheid*.

*Hyperthermie* is een verhoging van de lichaamstemperatuur bij een normaal setpoint van de thermostaat en is het gevolg van excessieve warmteproductie of onvoldoende warmteafgifte. Dit komt voor in een zeer warme omgeving en bij remming van de zweetsecretie (bijv. bij het maligne neurolepticasyndroom).

### Sepsis

Bij sepsis is er sprake van een systemische ontstekingsreactie of *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) ten gevolge van een bacteriële infectie, bijvoorbeeld een pneumonie of een urine-weg infectie. De diagnose sepsis moet volgens de bone-criteria voldoen aan alle vier de volgende criteria.<sup>[13]</sup>

- koorts boven de 38,5 °C of hypothermie < 36 °C;
- tachycardie > 90/min;
- leukocytose > 12 × 10<sup>9</sup>/l of > 10% staven of leukopenie < 4 × 10<sup>9</sup>/l; *en*
- tachypneu > 20/min of een vergroot teugvolume.

Het nadeel van deze bone-criteria is dat ze wel heel sensitief zijn maar weinig specifiek. Bij een stevige griep kun je al aan de vier eisen van SIRS voldoen. Bij sepsis ziet men vaak tevens een veranderd bewustzijn, variërend van sufheid tot verwardheid, vroeger ook wel ‘omfloerst bewustzijn’ genoemd. Naast evaluatie van het bewustzijn is evaluatie van de diurese belangrijk. Oligurie kan het gevolg zijn van dehydratie bij de koorts, maar kan ook een nierfalen betekenen bij sepsis. In het laatste geval komt de diurese niet op gang bij het hydreren van de patiënt.

Bij sepsis kan een bacteriëmie optreden, maar dit is niet obligaat. Ook een gelokaliseerde bacteriële infectie kan tot het klinische beeld van sepsis leiden. Omgekeerd is bacteriëmie beschreven zonder enige klacht, bijvoorbeeld na tanden flossen. De begrippen bacteriëmie en sepsis zijn dus zeker niet synoniem. De mortaliteit van sepsis is

15%, maar stijgt tot 45% bij septische shock. Dit is per definitie een sepsis met hypotensie die niet herstelt na rehydratie. Risicofactoren voor het ontstaan van sepsis zijn chronische ziekten, middelen of ziekten die het immuunsysteem onderdrukken, (functionele) asplenie (ontbreken van de (functie van de) milt) en invasieve ingrepen. De diagnostiek bij sepsis valt buiten de bespreking in dit hoofdstuk.

### Infectieziekten zonder koorts

Wanneer infecties mild verlopen (bijvoorbeeld een rinitis) of de ontsteking van de weefsels beperkt is (vaak bij een cystitis), hoeft er geen koorts op te treden. Bij hoogbejaarden kunnen infectieziekten zonder koorts verlopen (net als bij pasgeborenen). Het gebruik van koortswerende middelen, corticosteroiden en antibiotica kan koorts mitigeren. Ook bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie, met ernstig ontregelde diabetes mellitus en bij septische shock kan koorts bij infectie afwezig zijn.<sup>[3,14]</sup> Hypothermie kan dan zelfs wijzen op een ernstige infectie (zie criteria voor sepsis).<sup>[3]</sup>

## DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

### Infectieziekten

*Acute virusinfecties* Virale infecties (enterovirus, rinovirus, ECHO-virus, epstein-barr-virus, cytomegalievirus, influenza) vormen de meest voorkomende oorzaak van koorts en kenmerken zich door een acuut begin, duidelijke algemene verschijnselen en meestal, bij voorheen gezonde mensen, een kortdurend beloop (meestal enkele dagen). Vaak zijn er verschijnselen van de luchtwegen, soms van de darmen. Verscheidene verwekkers veroorzaken een specifieke symptomatologie, bijvoorbeeld tonsillitis, gegeneraliseerde lymfeklierzwellings, eventueel een exantheem en leverfunctiestoornissen bij mononucleosis infectiosa. Bij een coxsackievirus staan pleuritis (*devils grip*) en pericarditis meer op de voorgrond, bij het cytomegalievirus de hepatitis. Influenza is bekend om een secundaire bacteriële pneumonie, waaronder de zeer zeldzame maar foudroyant verloopende *Staphylococcus aureus* pneumonie. Omdat veel virusinfecties zich aerogeen verspreiden, ziet men nogal eens andere ziektegevallen in de omgeving van de patiënt. Begin 2003 was er een epidemie van een virale pneumonie (SARS: *severe*

*acute respiratory syndrome*, veroorzaakt door een coronavirus) in China, waarbij veel artsen en verpleegkundigen besmet raakten. Door het frequente vliegverkeer verspreidde de ziekte zich ook naar andere landen, onder meer Canada. In 2009 was er een influenzapandemie waarbij de WHO vreesde dat het H1N1-virus virulenter zou zijn dan bij eerdere influenza-epidemieën. Dit bleek gelukkig niet het geval.

**Acute bacteriële infecties** Bij acute bacteriële infecties is er eveneens meestal een acuut begin, soms met koude rillingen. Sommige zijn levensbedreigend, zoals meningitis en sepsis. Meestal zijn er lokaliserende verschijnselen. De belangrijkste bacteriële infecties in de eerste lijn zijn huidinfecties, KNO- en luchtweginfecties, meestal veroorzaakt door grampositieve bacteriën, en urineweginfecties alsmede intra-abdominale infecties, meestal veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën. Het onderscheid tussen een bacteriële en virale infectie kan, zeker in het begin, moeilijk zijn. Bloedonderzoek is hierbij vaak nuttig; leukocytose met linksverschuiving duidt bijvoorbeeld op een bacteriële infectie, leukopenie met lymfocytose past eerder bij een virale infectie. Niet elke bacteriële infectie hoeft met antibiotica behandeld te worden, een aantal is self-limiting en soms is alleen chirurgische behandeling aangewezen, bijvoorbeeld incisie van een absces.

Gezien het potentiële risico van een sepsis is bij een bacteriële infectie bij duidelijk zieke patiënten wel snel antibiotische behandeling gewenst. Nederland is uniek ten opzichte van de rest van de wereld wat betreft de relatief lage frequentie van resistente bacteriën. Dit weerspiegelt een terughoudend antibioticabeleid.

In 2008 en 2009 kende Nederland een epidemie van Q-koorts, zie kader bij diercontacten.

**Chronische infecties** Een voorbeeld van een chronische infectie is tuberculose, de meest voorkomende chronische infectie bij patiënten met onbegrepen koorts.<sup>[5]</sup> Tuberculose manifesteert zich met koorts tot 39 °C met nachtzweeten, malaise en gewichtsverlies; soms is de temperatuur 's avonds lager dan 's morgens. Andere voorbeelden van chronische infecties zijn aids, brucellose, yersiniose en endocarditis lenta. Aan de laatste diagnose moet altijd worden gedacht bij een patiënt

met koorts met een nieuw of veranderd hartgebruis.

De belangrijkste parasitaire infectie die koorts geeft bij de mens is malaria. Denk hieraan ook bij mensen met onbegrepen koorts die in de buurt van een vliegveld wonen of werken (*airport malaria*). De dodelijk verlopende malaria tropica (veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*) kent niet een karakteristiek koortspatroon zoals dat wel bij de andere niet-dodelijke vormen wordt gezien en is daarom extra verraderlijk. Toxoplasmose en schistosomiasis (= Bilharzia) zijn andere voorbeelden van parasitaire infecties. Koorts door invasieve gisten (zoals candidiasis) en schimmelinfecties (zoals aspergillose) ziet men vooral bij mensen met een sterk gestoorde afweer. Een voorbeeld van een invasieve fungale infectie bij patiënten met aids is de pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*, voorheen de parasiet *Pneumocystis carinii* genoemd.

### Toxinesyndromen

Er bestaan ook koortssyndromen als gevolg van exotoxinen geproduceerd door grampositieve bacteriën. Een voorbeeld hiervan is het stafylokokken toxische shocksyndroom, waarvan het belangrijkste het menstruele toxische shocksyndroom of 'tamponziekte' heet. Deze ziekte werd voor het eerst in 1980 beschreven bij vrouwen die dagenlang een bepaald type tampon in situ lieten. Wanneer er een speciale toxineproducerende stafylokokkenstam achter de tampon aanwezig is en de vrouw geen antistoffen tegen deze speciale toxine heeft, wat uitzonderlijk is, ontstaat er snel een ernstige sepsis.<sup>[15]</sup>

Een ander toxinesyndroom is het streptokokken toxische shocksyndroom. Dit gaat soms gepaard met een ernstige progressieve wekedeleninfectie. De verwekker is de *Streptococcus pyogenes*, ook wel hemolytische streptokok groep-A genoemd (of, in de lekenpers, 'de vleesetende bacterie').

### Weefselbeschadiging

Incidenteel presenteert een groot hematoom zich met koorts. Het ontstaat bijvoorbeeld door een trauma, peri/postoperatief of als bijwerking van antistollingstherapie. Hierbij blijft de temperatuur meestal onder de 39 °C. Ook na een groot myocardinfarct kan koorts een bijkomend verschijnsel zijn. Grote hematomen in de buikholte

of retroperitoneaal kunnen ook koorts veroorzaken.

### Trombose en longembolie

Bij diepe veneuze trombose of trombose in de venen van het kleine bekken en vooral bij longembolie kan koorts optreden. Dit is niet vaak de hoofdklacht. De temperatuur is in de regel niet hoger dan 39 °C.<sup>[5]</sup> Het nagaan van predisponerende factoren (o.a. immobiliteit, hartfalen, kanker) is essentieel voor de diagnostiek.

### Maligniteiten

Koorts is een symptoom van hematologische maligniteiten zoals acute leukemie, maligne lymfoom en de ziekte van Hodgkin. Het niercarcinoom (grawitz-tumor) is de meest voorkomende vaste tumor die met koorts gepaard gaat.<sup>[5]</sup> Ook bij sarcomen, carcinomen van de tractus digestivus en bij levermetastasen kan koorts als bijkomend verschijnsel optreden. Meestal is koorts dan niet de hoofdklacht. Bij de hematologische maligniteiten heeft de koorts vaak een grillig beloop (zgn. koortstype van Pel-Ebstein).<sup>[14,16]</sup>

### Auto-immuunziekten/systeemziekten

Bij verscheidene auto-immuunziekten en systeemziekten kan koorts voorkomen. Deze heeft een chronisch beloop. Het gaat onder meer om reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, reusclerarteriitis (arteriitis temporalis, resp. polyarteriitis nodosa), polymyalgia rheumatica, sarcoidose, de ziekte van Wegener en de ziekte van Still. In een beperkt aantal gevallen is koorts het eerste symptoom. Met behulp van biopsie en histologisch onderzoek van het aangedane weefsel kan men zekerheid over de diagnose verkrijgen.

### Allergie

Een allergie voor bijvoorbeeld een geneesmiddel kan zich met koorts manifesteren. Een exantheem hoeft hierbij niet aanwezig te zijn. De koorts kan weken tot maanden na het starten met het middel opkomen, maar verdwijnt na staken ervan binnen enkele dagen. Eosinofilie in het perifere bloed kan helpen deze moeilijke diagnose te stellen.

### Febris factitia

Wanneer een patiënt zelf op kunstmatige wijze de temperatuur van de thermometer verhoogt, of zichzelf bewust besmet met infectieus materiaal, spreken we van febris factitia. Dit doet zich slechts bij uitzondering voor. Meestal betreft het jonge vrouwen.<sup>[2]</sup> Er zijn geen algemene verschijnselen van koorts en de patiënt maakt geen zieke indruk. De normale dagschommelingen in het temperatuursverloop ontbreken. Als de thermometertemperatuur kunstmatig is opgehoogd, laat meting door een ander geen verhoogde waarden zien en is de temperatuur van de urine normaal.

### Overige aandoeningen

Ten slotte kan koorts het gevolg zijn van inflammatoire bowel disease (IBD), jicht, hyperthyreoïdie, thyreoïditis, de ziekte van Addison, een hemolytische crisis, intracranieële aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde hersendruk en van familiale mediterrane koorts.

### Febris e.c.i.

Men spreekt van febris e.c.i. (e causa ignota; Engelse term: *fever/pyrexia of unknown origin*, FUO/PUO) wanneer de koorts langer duurt dan past bij een gewone *self-limiting* infectie en de arts geen verklaring kan vinden. De literatuur is niet eenduidig over de criteria voor minimale duur en aard van het verrichte onderzoek. Over het algemeen wordt de term in de tweede lijn gebruikt voor patiënten met herhaaldelijk vastgestelde koorts, die minstens drie weken bestaat en bij wie na ten minste één week intensief onderzoek in het ziekenhuis geen diagnose kan worden gesteld.<sup>[3,16,17]</sup> [C] Nader onderzoek en follow-up brengen uiteindelijk bij 47 tot 89% een oorzaak aan het licht, meestal een infectieziekte, maligniteit of bindweefselziekte.<sup>[18]</sup> Bij de dan nog onverklaarde gevallen verdwijnt de koorts in de meeste gevallen uiteindelijk spontaan en is de mortaliteit in vijf jaar slechts 3%.<sup>[19]</sup>

Tabel 1 Diagnostisch schema koorts bij volwassenen.			
infectieziekten	acute virusinfecties	diverse verwekkers	v
	acute bacteriële infecties	diverse verwekkers	v
	chronische infecties	<i>tuberculose</i>	z
		<i>aids</i>	z
		<i>brucellose</i>	z
	<i>yersiniose</i>	z	
	<i>endocarditis lenta</i>	z	
toxinesyndromen		stafylococceen toxische shock syndroom	z
		streptococceen toxische shock syndroom	z
weefselbeschadiging		groot hematoom	s
		myocardinfarct	s
trombose/longembolie		diepe veneuze trombose	s
		bekkenvenentrombose	z
		<i>longembolie</i>	s
maligniteiten		<i>acute leukemie</i>	z
		<i>maligne lymfoom</i>	z
		<i>ziekte van Hodgkin</i>	z
		<i>Grawitz-tumor</i>	z
		<i>sarcomen</i>	z
		<i>tr. digestivus carcinomen</i>	s
	<i>levermetastasen</i>	s	
auto-immuunziekten/systeemziekten		reumatoïde artritis	s
		systemische lupus erythematodes	z
		<i>arteriitis temporalis/polyarteriitis nodosa</i>	z
		polymyalgia rheumatica	s
		sarcoïdose	z
		ziekte van Wegener	z
	ziekte van Still	z	
allergie		<i>medicamenten</i>	s
febris factitia			z
overige aandoeningen		IBD	z
		jicht	z
		hyperthyroïdie/thyreoiditis	z
		ziekte van Addison	z
		hemolytische crisis	z
		verhoogde hersendruk	z
		familiaire mediterrane koorts	z
koorts e.c.i.			v

v = vaak oorzaak van koorts in de huisartspraktijk;

s = soms;

z = zelden.

Schuingedrukt: noodzakelijk in elk geval uit te sluiten.

## 5 Kansverdeling van diagnoses

### IN DE HUISARTSPRAKTIJK

De kansverdeling van eindiagnosen van episoden die beginnen met koorts zoals geregistreerd in het Transitieproject zijn weergegeven in tabel 2. Deze zogenaemde a-priorikansen zijn per leeftijdscategorie genoteerd. De koorts wordt in ruim een derde van de gevallen verklaard door een aspecifieke virale infectie, vaak met verschijnselen van de luchtwegen. Van de infecties met meer specifieke symptomatologie, waarvan een deel bacterieel is, worden acute bronchitis, acute tonsillitis, acute otitis media, sinusitis en pneumonie het vaakst vastgesteld. Bij 5% van alle nieuwe koortsepisoden kon geen nadere diagnose worden gesteld.<sup>[11]</sup>

### BIJ OUDEREN

In het Transitieproject was bij patiënten van 75 jaar en ouder met koorts als contactreden de meest frequent gestelde diagnose acute bronchitis, gevolgd door aspecifieke virale (luchtweg-) infecties, urineweginfecties inclusief acute pyelonefritis/pyelitis en pneumonie. Het bleef bij koorts als symptoomdiagnose bij 11%.<sup>[11]</sup> De verdeling van oorzaken van koorts bij ouderen verschilt dus duidelijk van die in de totale praktijkpopulatie. Dat geldt ook voor de oorzaken van febris e.c.i. bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten: bij ouderen wordt in dat geval het vaakst een systeemziekte gevonden, met als meest frequente diagnoses arteriitis temporalis en polymyalgia reumatica.<sup>[20]</sup>

*Verpleeghuispatiënten* hebben een verhoogde kans op infecties.<sup>[21]</sup> Het vaakst worden aangetroffen: urineweginfecties (cystitis en pyelonefritis), luchtweginfecties (pneumonie en bronchitis), huid- en wekedeleninfecties (geïnficeerde drukulcera en cellulitis). Hoewel de relatief ernstige infecties meestal van bacteriële aard zijn, veroorzaken influenza en herpes zoster ook flinke morbiditeit. De verschijnselen van infectie bij ouderen zijn dikwijls atypisch.<sup>[21]</sup> Niet zelden is opname in het ziekenhuis nodig voor verdere evaluatie. De mortaliteit van infecties in het verpleeghuis varieert van 12 tot 35%.<sup>[22]</sup>

### Koorts in het kraambed<sup>[23]</sup>

De arts moet bedacht zijn op de volgende specifieke oorzaken van koorts in het kraambed:

- endometritis, salpingitis of parametritis;
- diepveneuze trombose ('kraambeene');
- mastitis.

Een bekende ezelsbrug: denk aan de drie B's: borst, buik en benen. De eerste week na de bevalling is een endometritis vaak de oorzaak (vooral op dag 3 en 4), een trombosebeen wordt meestal vanaf de zesde dag en in de tweede week gezien, een mastitis veelal na twee weken. Daarnaast komen urineweginfecties relatief frequent voor in het kraambed. Sepsis in het kraambed is in ons land tegenwoordig zeldzaam. Verwekkers daarvan zijn de *E. Coli* en de streptokok (de verwekker van de klassieke kraamvrouwenkoorts).

### FEBRIS E.C.I.

De verdeling van oorzaken van febris e.c.i. bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten is weergegeven in tabel 3.<sup>[16,18,21,24]</sup> [A] De gevonden infecties waren meestal een atypische presentatie van op zichzelf niet-zeldzame infectieziekten zoals pneumonie, diverticulitis, pyelitis, yersiniose, abces (subfrenisch, perirenaal, in kleine bekken), bacteriële endocarditis, osteomyelitis of tuberculose.

## 6 Betekenis van de voorgeschiedenis

### IMMUUNGECOMPROMITTEERDEN

#### Koorts bij immuungecompromitteerden<sup>[25]</sup>

Bij patiënten met een verminderde functie van hun afweersysteem kunnen vele micro-organismen een infectieziekte veroorzaken, ook die welke bij mensen met een ongestoorde afweer als commensaal worden beschouwd. Immuungecompromitteerd zijn patiënten met aids, kanker behandeld met chemo- of radiotherapie (vaak met leukopenie), reumatische aandoeningen



	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
andere virusziekten n.a.o.	23	19	19	17	14
acute bovensteluchtweginfectie	12	12	10	9	6
acute bronchitis/bronchiolitis	6	8	13	20	25
acute tonsillitis	8	8	4	2	-
influenza bewezen, excl. pneumonie	7	13	12	10	5
symptoomdiagnose koorts	6	5	7	9	11
acute/chronische sinusitis	5	7	4	5	1
pneumonie	2	3	4	8	7
gastro-enteritis n.a.o.	2	3	3	1	3
acute laryngitis/tracheïtis	3	2	3	1	2
andere virusziekte met exantheem	-	1	-	-	-
streptokokken angina/roodvonk	1	1	1	-	-
cystitis/urinegeweginfectie n.a.o.	-	1	2	3	8
acute pyelonefritis/pyelitis	1	1	2	3	3
mononucleosis infectiosa	5	1	-	-	-
infectieuze diarree/dysenterie	-	1	1	1	1
otitis media acuta en andere infecties luchtwegen	2	1	-	-	-
andere infectieziekten	-	-	-	1	2
overige aandoeningen	17	17	15	10	12
totaal	100	100	100	100	100

	<i>Knockaert</i> <sup>[16]</sup>	<i>De Kleijn</i> <sup>[24]</sup>	<i>Vanderschueren</i> <sup>[21]</sup>	<i>Bleeker</i> <sup>[18]</sup>
	(n = 199)	(n = 167)	(n = 185)	(n = 73)
infectieziekten	23	26	11	16
maligniteiten	7	13	10	7
niet-infectieuze ontstekingen	23	24	18	22
geneesmiddelenkoorts	3	2	1	3
febris factitia	4	1	0	0
overige oorzaken	15	5	8	1
onverklaard	26	30	53	51

behandeld met immunosuppressiva, status na transplantatie, een onderhoudsdosering corticosteroiden op andere indicaties of, zelden, een congenitale immuundeficiëntie. Ook patiënten zonder milt (asplenie) hebben een verminderde afweer. Vaak presenteren de infecties bij immuungecompromitteerde patiënten zich met alleen koorts. De verdeling van oorzaken en de diagnostiek vallen buiten het bestek van dit hoofdstuk.

### CHRONISCHE ZIEKTEN

Diabetes mellitus gaat gepaard met een hoger risico op bacteriële infecties, die ook ernstiger verlopen. Maligniteiten, auto-immuunziekten en andere systeemziekten kunnen met koorts gepaard gaan, evenals hemoglobinopathie.

### RECENTE REIS NAAR TROPEN

Na een verblijf in de tropen moet eerst aan een tropische ziekte worden gedacht, met name aan malaria. Belangrijk hierbij is aan welke risico's de patiënt tijdens zijn reis is blootgesteld (onhygiënisch voedsel, zwemmen in zoet water, dieren, insecten, seks, enz.). Voor de diagnostiek is kennis nodig van de epidemiologie van infectieziekten van het land van herkomst en kennis van de incubatietijden van de verschillende tropische infectieziekten, ook wel importziekten genoemd. De bespreking hiervan valt buiten het bestek van dit hoofdstuk.

### RECENTE OPERATIEVE INGREEP OF BEVALLING

Koorts na een ingreep kan onder meer wijzen op een wondinfectie, een groot hematoom, trombose of een pneumonie. Zie voor koorts in het kraambed het kader.

### BEROEP

Van belang is expositie aan mensen met een infectieziekte (contact met mogelijke tuberculosepatiënten, beroepen in de gezondheidszorg) en in beroepen waar met dieren wordt gewerkt. Bij veehouders is de melkerskoorts bekend. Zeldzame infectieziekten die men door het beroep kan

oplopen, zijn onder andere cutane antrax bij huidenverwerkers, *Campylobacter* bij kippenlachers, brucellose op een geitenboerderij en legionellose via whirlpool of sauna.

### DIERCONTACTEN

Bij diercontacten gaat het om expositie aan dieren met een besmettelijke ziekte. Katten kunnen via hun uitwerpselen toxoplasmose overbrengen. Ook kunnen vloaien van vooral jonge katjes bartonellose veroorzaken. Dit heette vroeger wel kattenkrabziekte, maar we weten nu dat je niet noodzakelijk gekrabd hoeft te worden, omdat de bacterie via de kattenvlo kan worden overgebracht. Een hondenbeet kan een zeer ernstige bacteriëmie met een gramnegatieve bacterie veroorzaken, met aantasting van de hartkleppen. Vogels (o.a. duiven) kunnen via hun uitwerpselen met *Chlamydia psittaci* een aandoening veroorzaken die zich als pneumonie manifesteert: psittacose. Contact met (rauwe melk van) geiten en schapen kan leiden tot brucellose.

In de periode 2007 tot en met 2009 werd in Nederland een sterke toename van het aantal gevallen van Q-koorts gezien, vooral in Noord-Brabant, maar ook in Gelderland, Utrecht, Limburg en Overijssel. Dit is een infectie met de bacterie *Coxiella burnetii*, die zich in gebieden met intensieve geitenhouderij (ook schapen en runderen kunnen besmet zijn) via besmette droge stofdeeltjes aerogeen verspreidt tot op tientallen kilometers afstand. Bij geboortes komen veel bacteriën vrij, waardoor de meeste ziektegevallen in maart tot en met juli optreden. Q-koorts verloopt meestal symptoomloos, maar kan zich presenteren met een griepachtig beeld. In ernstiger gevallen treedt in het begin heftige hoofdpijn op, gevolgd door een wisselende koorts met spierpijn, droge hoest, misselijkheid, braken en/of diarree. Kenmerkend is de relatieve bradycardie. Een bijkomende hepatitis verloopt meestal symptoomloos. Een (ernstige) pneumonie en een endocarditis zijn de belangrijkste complicaties. De diagnose wordt gesteld door middel van een serologische test. De diagnose is praktisch van groot belang, omdat de behandeling verschilt van die bij banale 'community acquired' pneumoniën. Preventief zijn eind 2009 veel drachtige dieren geruimd, waarna het aantal gemelde besmettingen in 2010 sterk afnam.<sup>[26]</sup>

## 7 Betekenis van de anamnese

In medische leerboeken is de anamnese bij koorts gedetailleerd beschreven.<sup>[1,3,14]</sup> [C] Onderzoek naar de testkenmerken van anamnesevragen is helaas uitermate schaars.

### KOORTS EN ALGEMENE BEGELEIDENDE VERSCHIJNSELEN

Voelt de patiënt zich alleen koortsig of is de temperatuur ook gemeten? Op welke plaats, met welke methode en op welk tijdstip is gemeten? Is er een temperatuurlijst? Was er een typische koude rilling? Zweten? Nachtzweten? Hoofdpijn, rugpijn, spierpijn elders, gewrichtspijn, verminderde eetlust, sufheid? Gewichtsverlies?

Deze vragen zijn bedoeld om een indruk te krijgen van de ernst van het beeld en met het oog op eventueel symptomatische behandeling.

Een koude rilling wijst op onder meer pyelonefritis, sepsis of een abces. Uitgesproken nachtzweten kan wijzen op tuberculose of een lymfoproliferatieve aandoening.

### KANS OP BESMETTING

Contact met patiënten met koorts, thuis, op school, op het werk?

Specifieke aandachtspunten: onbeschermd seksuele contacten met wisselende partners of met partner met klachten passend bij SOA; reizen in (sub)tropische streken en juiste vaccinaties respectievelijk adequaat gebruik van malariaprofylaxe; zieke dieren in omgeving; voeding: niet-gepasteuriseerde melk, rauw vlees, rauwe vis?

### BEGIN EN BELOOP

Wanneer precies begonnen? Waren er specifieke omstandigheden?

Duur en beloop? Koortswerende medicatie, antibiotica of corticosteroïden gebruikt (i.v.m. onderdrukken van de koorts)? Nieuw medicament gestart (i.v.m. allergie)?

Het patroon van de koorts is, in tegenstelling tot wat vroeger werd gedacht, weinig specifiek.<sup>[1,2,5]</sup> Uitzondering is een koortspiek om de dag na terugkeer uit de tropen, wat zeer suggestief is voor malaria tertiana. Ook de periodieke koorts: enkele dagen koorts, steeds afgewisseld

met enkele koortsvrije weken, is een specifiek koortstype, kenmerkend voor familiale mediterrane koorts.

Naarmate de koorts langer blijft bestaan, neemt de kans op een infectie als oorzaak af.<sup>[12]</sup>

### LOKALISERENDE KLACHTEN

Voor het verkrijgen van aanwijzingen over lokale oorzaken van de koorts is het essentieel te vragen naar bijkomende klachten; zie hiervoor tabel 4.

### MEDICIJNGEBRUIK

Wanneer de koorts is ontstaan na het starten met een geneesmiddel, moet aan een allergie gedacht worden. Daarbij moet men niet alleen voorgeschreven middelen maar ook zelfmedicatie in aanmerking nemen. Overigens kan allergie ook ontstaan voor een al jaren gebruikt middel. Bij koorts en diarree na een antibioticumkuur moet gedacht worden aan pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door de toxinen van *Clostridium difficile*. Doordat de darmflora daarbij door het antibioticum wordt verstoord, ontstaat overgroei van deze grampositieve commensaal. De diagnose is van belang in verband met een specifieke behandeling.

## 8 Betekenis van het lichamelijke onderzoek

### DE DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

In de eerste lijn is bij koorts bij patiënten die niet immuungecompromitteerd zijn en niet recent terugkeerden van een buitenlandse reis, overwegend sprake van onschuldige virale infecties. Dus past de huisarts het lichamelijke onderzoek selectief en stapsgewijs toe.

- *Onderzoek van vitale functies.* Wanneer de algemene indruk daartoe aanleiding geeft (onder meer: ernstig zieke indruk, verminderd bewustzijn, bleekheid of klamheid) is het lichamelijke onderzoek allereerst gericht op eventuele stoornissen in de vitale functies, omdat deze onmiddellijk therapeutische implicaties hebben.<sup>[14]</sup>
- *Onderzoek van de luchtwegen.* Bij een niet-ernstig zieke patiënt met sinds enkele dagen bestaande

**Tabel 4** Anamnese bij koorts in de huisartspraktijk, gericht op lokaliserende klachten.<sup>[14]</sup>

klacht	kan wijzen op
huiduitslag	virusinfecties, roodvonk, vasculitis
hoofdpijn, aangezichtspijn of tand/kiespijn	meningitis, encefalitis, hersenabces, sinusitis, kaakabces/flegmone, arteriitis temporalis, wortel/kaakabces
rinorroe	virale luchtweginfectie, sinusitis
keelpijn of pijn in de hals	tonsillitis/faryngitis, peritonsillair infiltraat/abces, lymfadenitis, thyreoiditis
hoesten en/of dyspneu	virale luchtweginfectie, acute bronchitis, pneumonie, pleuritis/pleura-empyeem, tuberculose
sternale of thoracale pijn	pneumonie, pleuritis, acuut myocardinfarct, longembolie
tijdelijk geel geweest	cholecystitis, cholangitis, leverabces, hepatitis, syndroom van Weil, hemolyse
buikpijn	pancreatitis, peritonitis lokaal/algemeen, gastro-enteritis, endometritis, salpingitis
vaginale afscheiding of abnormaal vaginaal bloedverlies	endometritis, salpingitis
diarree	gastro-enteritis, inflammatory bowel disease
mictieklachten	cystitis, pyelitis/pyelonefritis, prostatitis
gewrichtspijn	bacteriële of reumatoïde artritis
kuitpijn of eenzijdig oedeem	diepveneuze trombose

koorts zonder lokaliserende klachten let men bij het lichamelijk onderzoek eerst op tekenen van een luchtweginfectie: onderzoek van KNO-gebied en longen. Wanneer die niet gevonden worden en urineonderzoek levert geen aanwijzingen voor een urineweginfectie op (zie aanvullend onderzoek), neemt men aan dat het om een virale infectie gaat en wacht het beloop af.

- *Uitgebreid lichamelijk onderzoek.* Bij verandering van het beeld en wanneer de koorts nog een aantal dagen aanhoudt, wordt uitgebreid lichamelijk onderzoek gedaan om richtinggevend klachten/verschijnselen op te sporen. Over de periode waarna algemeen lichamelijk onderzoek noodzakelijk wordt geacht, is weinig te vinden in de literatuur. Mede op grond van eigen ervaring bevelen de auteurs aan om dit na één week onbegrepen koorts te doen.
- *Herhalen.* Omdat de aandoening zich in een aantal gevallen pas in de loop van de tijd manifesteert, wordt het lichamelijk onderzoek evenals de anamnese steeds na enkele dagen herhaald.

## ONDERDELEN VAN HET LICHAAMELIJK ONDERZOEK

### Algemene indruk

Bij de algemene indruk gaat het om de mate van ziekzijn, warm aanvoelen, transpireren, bleekheid, cyanose, dyspneu en icterus.

### Stoornis in vitale functies

Bewustzijn, beoordelen van de circulatie aan de hand van de pols, bloeddruk en inschatten van de acra (koud?), ademhaling.<sup>[14]</sup> Een verminderd bewustzijn kan wijzen op meningitis, encefalitis of sepsis. Tachycardie en hypotensie passen bij sepsische shock. Cave warme acra: de aanwezigheid hiervan kan onderdeel zijn van sepsische shock. Relatieve bradycardie zou passen bij tyfus en bij verhoogde hersendruk.

### Tekenen van meningeale prikkeling

Tekenen van meningeale prikkeling treden op bij meningitis en een subarachnoïdale bloeding, doordat de patiënt reageert op door de onderzoeker geïnduceerde rek aan geïrriteerde meningeale vliezen. Men onderzoekt de nekstijfheid door te

proberen de kin op de borst te brengen. De test van Kernig is het gestrekt heffen van beide onderbenen, c.q. één onderbeen. Deze is positief als hiertegen weerstand wordt geboden in verband met pijn in de rug c.q. als de patiënt het andere been buigt. De Brudzinski I is positief als bij extreem buigen van het hoofd de patiënt de benen optrekt. Brudzinski II betekent dat bij gestrekt heffen van één been het andere wordt opgetrokken. Uit onderzoek bij volwassenen is gebleken dat tests voor meningeale prikkeling op zichzelf geen aanvullende waarde hebben door te hoge fout-positieve respectievelijk fout-negatieve uitslagen.<sup>[27]</sup>

### Het meten van de lichaamstemperatuur

*Subjectief versus objectief* Een klacht van aanwezige koorts moet zoveel mogelijk geobjectiveerd worden.

*Methode* De temperatuur wordt bij voorkeur rectaal gemeten. Oraal is de temperatuur 0,6 °C lager dan rectaal. Axillaire meting is onbetrouwbaar. De betrouwbaarheid van de oorthermometer is discutabel; die het kader *Meten van lichaamstemperatuur* in het hoofdstuk *Koorts bij kinderen*. De temperatuur van vers geloosde urine is gelijk aan de rectale temperatuur. Indien de urinetemperatuur minstens 2,7 °C lager is dan de door de patiënt gemeten rectale temperatuur, is dit bevestigend voor febris factitia.<sup>[3,28]</sup>

*Hoogte en patroon* De hoogte en het patroon van de koorts hebben weinig diagnostische waarde.<sup>[2,5]</sup> Grote dagschommelingen, eventueel met koude rillingen, zouden passen bij sepsis, abscessen, cholangitis, miliaire tuberculose en lymfoproliferatieve ziekten. Een koortspiëk om de dag wijst op malaria tertiana.

### Huid

Een exantheem is meestal diffuus erythemateus (passend bij vele banale virale infecties). Bij allergie ten gevolge van een geneesmiddel passen urticaria of gegeneraliseerde erythemateuze vlekken. Niet-wegdrukbare (paars- of bruin)rode vlekken passen bij petechiën (purpura) of vasculitis. Een jongvolwassene (of kind) die in enkele uren ernstig ziek is geworden met hoge koorts, eventueel verminderd bewustzijn, eventueel met tekenen van meningeale prikkeling en/of pete-

chiën (romp, enkels, polsen) is suspect voor een meningokokkensepsis. Kleine bloedinkjes onder de nagel kunnen wijzen op endocarditis lenta. Vesiculaire erupties wijzen op herpes simplex (koorts bij primo-infectie) of herpes zoster. Lokale roodheid past bij erysipelas. Dit is meestal aan onderbeen of voet gelokaliseerd, soms elders, bijvoorbeeld in het gelaat, uitgaande van een otitis externa.

Littekens kunnen wijzen op operaties of verwondingen waarbij een vreemd lichaam achtergebleven kan zijn, dat soms na jaren tot infectie en koorts kan leiden.<sup>[5]</sup>



**Figuur 3** Fasielitis necroticans.

### Lymfeklieren (zie ook het hoofdstuk

#### *Lymfeklieren, vergrote)*

Lokale lymfeklierzwellung past bij bacteriële infecties. Verscheidene infectieziekten (o.a. mononucleosis infectiosa en toxoplasmose), hematologische maligniteiten en auto-immuunziekten/systeemziekten gaan gepaard met een gegeneraliseerde lymfeklierzwellung.

### Arteria temporalis

Palperen van de arteria temporalis is nodig bij eenzijdige hoofdpijn en bij langer bestaan van koorts bij 50-plussers. Suspect zijn afwezige pulsaties en drukpijn in het verloop van de arterie. De diagnose arteriitis temporalis bevestigt men met een biopsie en PA.

### Ogen

Iridocyclitis (zie het hoofdstuk *Rood oog*) past bij auto-immuunziekten en andere systeemaandoeningen. Fundoscopie kan onder meer tekenen

van een endocarditis aan het licht brengen (Roth-spots).

#### Onderzoek mondholte en KNO-gebied

Bij onderzoek van mondholte en KNO-gebied kunnen tekenen van een sinusitis gevonden worden (pus bij rinoscopie), een tonsillitis, een acute otitis media of tekenen van een kaakabces (oedeem huid, drukpijnlijke en temperatuurgevoelige gebitselementen). Een tonsillitis zonder exsudaat wordt bij vele virale luchtweginfecties gezien ('griepkeel'). De aanwezigheid van witte stippen of exsudaat en vergrote lymfeklieren past bij angina tonsillaris of mononucleosis infectiosa.

#### Thorax

*Mammae:* inspectie en palpatie zijn nodig bij koorts in het kraambed in verband met eventuele mastitis.

*Hart:* een hartgeruis kan wijzen op een endocarditis, pericardwrijven wijst op pericarditis.

*Longen:* lokaal crepiteren past bij een pneumonie. Een infiltraat manifesteert zich in het klassieke geval door rhonchi en een demping, met positieve bronchofonie en stemfremitus. Het fysisch-diagnostisch onderzoek heeft echter een beperkte sensitiviteit voor het opsporen van een pneumonie. Vooral links-rechtsverschillen zijn van belang. (Zie de paragraaf over de betekenis van het lichamenlijk onderzoek (par. 8) in het hoofdstuk *Hoesten*.)

#### Abdomen

*Lever:* hepatomegalie bij koorts kan wijzen op hepatitis, maligne tumoren/metastasen of hematologische maligniteiten. Denk ook aan een subfrenisch of intrahepatisch abces.

*Milt:* een splenomegalie past bij hematologische aandoeningen, verscheidene specifieke infecties, waaronder M. Pfeiffer, malaria en andere tropische verwekkers, bindweefselziekten en sarcoïdose.

#### Genitalia

*Bij mannen:* pijnlijke, vergrote epididymis of prostaat.

*Bij vrouwen:* speculumonderzoek en VT in verband met gele/groene fluor (past bij SOA, endometritis of salpingitis), vergrote weke drukpijnlijke uterus (endometritis), slingerpijn (salpingitis), vergroot pijnlijk adnexa (salpingitis).

#### Gewrichten

Roodheid en hydrops van één gewricht wijzen op bacteriële artritis. Multipel gewrichtszwellingen passen bij reumatoïde artritis.

#### Onderbenen

Een rood, warm, glanzend onderbeen en eenzijdig enkeloedeem wijst op een diepveneuze trombose. Meestal zijn de symptomen daarvan echter weinig uitgesproken. Goed begrensde lokale roodheid met braken past bij erysipelas. Veelal is ook een wondje als porte d'entrée te vinden. De verwekker is meestal een streptokok, soms een stafylokok. Als er een discrepantie is in de zin van geringe afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek en ernstige pijn, moet gedacht worden aan een fasciitis necroticans (figuur4), waarvoor snelle verwijzing naar een ziekenhuis noodzakelijk is, voor chirurgische exploratie en antibiotica intraveneus.

## 9 Betekenis van eenvoudig aanvullend onderzoek

### STRATEGIE

Bij een ernstig zieke patiënt, c.q. bij tekenen van sepsis, is snel nader onderzoek geïndiceerd.<sup>[3,12]</sup> Ook bij vermoeden van specifieke oorzaken op grond van anamnese en lichamenlijk onderzoek zal men uiteraard gericht aanvullend onderzoek verrichten. Dit valt buiten het bestek van dit hoofdstuk. Indien risicofactoren voor specifieke aandoeningen, lokaliserende klachten of richtinggevende fysisch-diagnostische verschijnselen ontbreken, gaat men eerst de mogelijkheid van een urineweginfectie na met urineonderzoek. Men moet zich realiseren dat bijvoorbeeld een urosepsis aanwezig kan zijn met weinig of geen symptomen van de urinewegen. Wanneer urineonderzoek geen afwijkingen oplevert en de patiënt maakt geen zieke indruk, dan neemt men aan dat het om een onschuldige virale infectie gaat en wacht gedurende een aantal dagen het beloop af.

Over de periode waarna uitgebreid lichamenlijk onderzoek en aanvullende diagnostiek noodzakelijk is en het te verrichten onderzoek vindt men in de literatuur opvallend weinig op onderzoek

gebaseerde aanwijzingen. Whitby geeft aan dat het te verwachten beloop van koorts bij een acute infectie is dat deze na drie dagen begint af te nemen.<sup>[12]</sup> De auteurs bevelen mede op grond van eigen ervaring aan om na één week verder aanvullend onderzoek in te zetten. Het volgende is dus bedoeld als onderzoeksplan bij onbegrepen koorts na één week. Daarbij kunnen bloed- en urineonderzoek en een X-thorax als *basic screening examinations* worden ingezet en de overige op indicatie of als volgende stap in het kader van een uitgebreidere screening.<sup>[12]</sup>

## METHODEN

### Urineonderzoek

Urine wordt onderzocht op nitriet, leukocyten en bacteriën (kweek) (tekenen van urineweginfectie) en op aanwezigheid van bloed/erythrocyten.

### Bloedonderzoek

Zinvol zijn CRP, BSE, leukocytengetal en -differentiatie, Hb, celindices en leverenzymen.<sup>[12]</sup> Anderen voegen daaraan toe: creatinine, serumelektrolyten, ANF en AST.<sup>[5]</sup> Het trombocytengetal is soms van belang omdat trombopenie een aanwijzing is voor malaria, dengue of een virale infectie. Een verhoogd LDH kan wijzen op een maligne lymfoom. Het bewaren van spijtserum is essentieel. Bij een oudere met koorts zonder lokaliserende verschijnselen is een hoge bezinking reden om de mogelijkheid van een reuscelarteriitis (arteriitis temporalis, c.q. polymyalgia reumatica) nader te exploreren door middel van een biopsie van de a. temporalis.

### Bloedkweken

Gebruikelijk is om twee- tot driemaal een bloedkweek af te nemen om de sensitiviteit te verhogen. In de meeste studies bij patiënten met koorts in het ziekenhuis heeft 15 tot 20% een positieve bloedkweek. Het is in deze setting dus een zeer relevant onderzoek. Dit geldt in veel mindere mate voor de eerste lijn. Overigens is de bacterie gevonden in de bloedkweek niet altijd de veroorzaker van de koorts maar kan een contaminatie zijn opgetreden bij het afnemen (dan meestal een coagulase-negatieve stafylokok).<sup>[29]</sup>

### Microbiologisch onderzoek

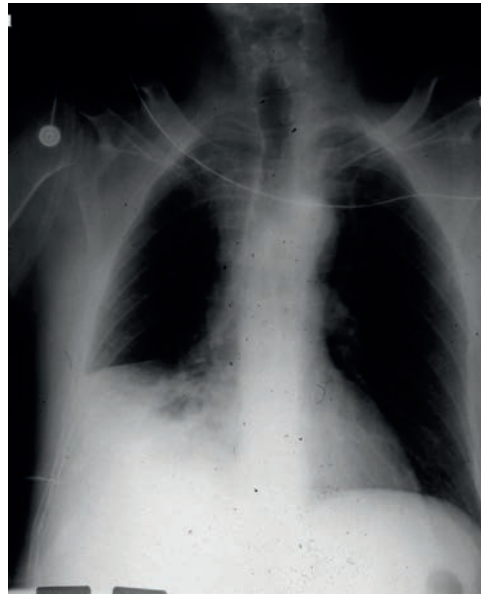
Omdat de betreffende infecties symptoomarm kunnen verlopen, is een urinekweek zinvol, evenals een feceskweek op *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* en *Yersinia*. Het inzetten van serologie zonder aanwijzingen voor specifieke infectieziekten is niet zinvol.<sup>[18]</sup>

### X-thorax

Hiermee kunnen onder meer infecties (pneumonie, abces, tuberculose), een maligniteit en sarcoïdose worden opgespoord.<sup>[5,30]</sup> [C] Het onderscheid tussen een infiltraat (passend bij o.a. pneumonie) en transsudaat, bloed, geaspireerd materiaal en tumorweefsel is radiologisch moeilijk. Bovendien kan de X-thorax bij een beginnende pneumonie nog normaal zijn en na de genezing ervan nog wekenlang afwijkend. Een normale thoraxfoto sluit een maligniteit niet uit.<sup>[30]</sup> Ook intra-abdominale abcessen kunnen op de X-thorax afwijkingen te zien geven, zoals een verhoogd diafragma of pleuravocht.

### Mantoux

Alleen bij mensen die niet uit een endemisch gebied komen en die geen BCG-vaccin hebben gehad, kan een positieve mantouxreactie wijzen op



**Figuur 4** X-thorax: infiltraat in rechter onderkwab op basis van een pneumonie.



tuberculose. Bij de miliaire vorm is de mantoux-reactie overigens vaak negatief, net als bij patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit (bijv. diabetes, of corticosteroïdgebruik).

### X-neusbijholten

Met een röntgenfoto van de neusbijholten kunnen aanwijzingen verkregen worden voor de aanwezigheid van acute en chronische infecties van de sinus maxillares, frontales en ethmoidales. Bij alleen slijmvlieszwelling is de sensitiviteit 99%, de specificiteit echter slechts 46%; bij volledige sluiting en/of vloeistofspiegel is de specificiteit 92%, maar de sensitiviteit 54%.<sup>[30]</sup> Het is aannemelijk dat deze testkenmerken in atypische gevallen (alleen koorts als symptoom) slechter zijn.<sup>[31]</sup>

### X-boven/onderkaak

Periapicale abcessen zijn soms alleen met behulp van een röntgenfoto op te sporen.<sup>[5]</sup> Een specifieke methode hiervoor is de orthopantomografie.

### Staken van verdachte medicatie

Bij koorts in het kader van een medicijnallergie zal de temperatuur bij staken van het middel binnen 72 uur normaliseren; herintroductie geeft binnen enkele uren weer koorts.<sup>[5]</sup>

### Proefbehandeling

Proefbehandeling wordt wel ingezet als uitgebreid screenend onderzoek geen afwijkingen heeft opgeleverd. Het gaat dan om antibiotica (o.a. bij vermoeden op endocarditis met negatieve kweken), tuberculostatika of corticosteroïden (o.a. bij mogelijke reuscelariteritis). Argumenten hier tegen zijn: men weet niet welk middel doeltreffend is, het kan schadelijk zijn, meestal staat niet vast op welke termijn het betreffende middel effectief zou moeten zijn en dalen van de temperatuur kan ook het gevolg zijn van het natuurlijk beloop van de aandoening.<sup>[5]</sup> Bij ernstig zieke patiënten kan het zogenoemd blind geven van antibiotica in de praktijk echter onontkoombaar zijn. Ook bij patiënten, meestal hoogbejaarden, die aangeven niet in het ziekenhuis geëvalueerd te willen worden, kan een proefbehandeling met antibiotica een reële optie zijn.

## 10 Betekenis van complex aanvullend onderzoek

Bij ernstig zieke patiënten en als er aanwijzingen zijn voor specifieke pathologie die complexe diagnostiek of behandeling vereist, is (poli)klinische zorg geïndiceerd. Ook wanneer de koorts gedurende circa twee weken bestaat en onverklaard blijft ondanks herhaalde anamnese, lichamelijk onderzoek en screenend aanvullend onderzoek, is verdergaand specialistisch onderzoek noodzakelijk.<sup>[12]</sup> Ook de specialist moet, net als de huisarts, zoveel mogelijk zoeken naar aanknopingspunten in anamnese, lichamelijk en eenvoudig aanvullend onderzoek. Wanneer bij febris e.c.i. routinematig complex aanvullend onderzoek wordt ingezet, is het aantal fout-positieve uitslagen in dezelfde orde van grootte als het aantal zinvolle uitslagen (d.w.z. behulpzaam bij het stellen van een diagnose).<sup>[7,18]</sup> Daarom heeft complex aanvullend onderzoek vooral zin als het gebaseerd is op duidelijke aanwijzingen vanuit de context, anamnese, lichamelijk of eenvoudig aanvullend onderzoek.<sup>[6,7,17]</sup> Voor de volgende onderzoeken zijn er aanwijzingen dat inzet als screenende methode bij onverklaarde koorts, bij *in het ziekenhuis* opgenomen patiënten zinvol is:<sup>[5]</sup>

- [A]
- bloedonderzoek: *bloedkweken, cryoglobuline;*
- *CT-scan thorax en buik;*
- *beenmergpunctie;*
- *leverbiopsie;*
- *biopsie van de arteria temporalis* bij patiënten ouder dan 55 jaar.

Naast de conventionele kweekmethoden zijn er nieuwe *moleculaire detectiemethoden* op komst waarbij het mogelijk is om veel sneller een pathogeen te identificeren.<sup>[32]</sup> Vooral bij traag of slecht groeiende micro-organismen kan dit van klinische waarde zijn (M. tuberculosis, T. whipplei). Ook een snellere bloedkweekuitslag verkregen met deze moderne detectiemethoden bij een patiënt met een sepsis kan de prognose mogelijk verbeteren. Met het determineren van resistentiegenen zal de gevoeligheid van het micro-organisme sneller bekend zijn, waarmee meer gerichte antibiotische therapie in de initiële behandeling van de patiënt mogelijk wordt.<sup>[32]</sup>

Bij klinische evaluatie van febris e.c.i. heeft een *PET-scan* meerwaarde.



Een *laparoscopie*, *proeflaparotomie* of *percutane biopsie* is soms de enige mogelijkheid om materiaal voor kweek of histologisch onderzoek te verkrijgen bij aanwijzingen voor een intra-abdominale oorzaak (bijvoorbeeld verkregen met behulp van een CT-scan) en om overigens symptoomarme oorzaken op te sporen (bijvoorbeeld tuberculeuze peritonitis of peritonitis carcinomatosa).<sup>[5]</sup>

## 11 Samenvatting

Koorts wordt bij niet-immuungecompromiteerde volwassenen in de eerste lijn zonder recent verblijf in het buitenland meestal veroorzaakt door een luchtweginfectie. Bij ouderen vormen urineweginfecties een relatief frequente oorzaak van koorts. Bij ontbreken van richtinggevende voorgeschiedenis, klachten of verschijnselen volstaat men in eerste instantie met lichamelijk onderzoek van KNO-gebied en longen. Bij negatieve bevindingen volgt urineonderzoek. Wanneer geen afwijkingen gevonden worden, gaat men uit van een onschuldige virale oorzaak.

Bij een ernstig zieke indruk of verminderd bewustzijn is het lichamelijk onderzoek allereerst gericht op eventuele stoornissen in de vitale functies, omdat deze onmiddellijke therapeutische implicaties hebben. Als de koorts een week aanhoudt of eerder bij verandering van het beeld, dient een uitgebreide anamnese en algemeen lichamelijk onderzoek plaats te vinden om diagnostische aanknopingspunten op te sporen. Ook kan de arts dan aanvullend onderzoek laten verrichten: in eerste instantie bloed-, urine- en fecesonderzoek en een X-thorax, eventueel gevolgd door X-sinussen en een mantouxreactie. Medicatie wordt zoveel mogelijk gestaakt om een allergie aan te tonen of uit te sluiten. Na enkele dagen herhaalt men anamnese en lichamelijk onderzoek. Twee weken onbegrepen koorts is reden voor verdere (poli)klinische evaluatie.

Concrete aanwijzingen op grond van steeds herhaalde anamnese en lichamelijk onderzoek zijn richtinggevend voor de inzet van complex aanvullend onderzoek. Dit bestaat onder meer uit bloedkweken, uitgebreider bloedonderzoek, leverbiopsie, beenmergpunctie en CT-scan buik en thorax. Bij patiënten ouder dan 55 jaar met koorts en een verhoogde bezinking is een biopsie van de arteria temporalis zinvol.

## Literatuur

- Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, Dijkstra RH, Graafmans TA, Laan JR van der, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts. Huisarts Wet 2008;51(6): 287-96.
- Goldman L, Ariello D, et al. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (eds). Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.
- Eskerud JR, Laerum E, Fagerthun H, et al. Fever in general practice. I. Frequency and diagnoses. Fam Pract 1992;9:263-9.
- Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 1997;24:291-302.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Practice guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008;36:1330-49.
- Bor DH, Weller PF, Thorner AR. Approach to the adult with fever of unknown origin. Uptodate 2010 (www.uptodate.com, topic last updated September 2009).
- Linden MW van der, Westert GP, Bakker D de, et al. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 2004.
- Eskerud JR, Hoftvedt BO, Laerum E. Fever: knowledge, perception and attitudes. Results from a Norwegian population study. Fam Practice 1991;8: 32-6.
- Fletcher JL, Creten D. Perceptions of fever among adults in a family practice setting. J Fam Practice 1986;22:427-30.
- Okkes I, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Whitby M. The febrile patient. Aust Fam Phys 1993; 22:1753-61.
- Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA 1992;268:3452-5.
- Thijs LG, Deloos HH, Goris RJA (red). Acute geneeskunde. 6e druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2005.
- Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, et al. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. N Engl J Med 1980;303: 1429-35.
- Knockaert DC, Vanneste IJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992;152:51-5.
- Kleijn EM de, Lier HJ van, Meer JW van der. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. Medicine 1997;76: 401-14.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Kleijn EM de, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown

origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26-38.

- 19 Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-20.
- 20 Tal S, Guller V, Gurevich A, et al. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23: 649-68.
- 21 High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliariello VJ, Richards C, Yoshikawa TT. Clinical practice guidelines for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious diseases Society of America. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:375-94.
- 22 Yoshikawa TT, Norman DC. Approach to fever and infection in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:74-82.
- 23 Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, et al. (red). *Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
- 24 Kleijn EMHA de, Vandenbroucke JP, Meer J van der and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392-400.
- 25 Mendelson M. Fever in the immunocompromised host. *Emerg Clin North Am* 1998;4:761-79.
- 26 RIVM, geraadpleegd via [www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A\\_Z/infectieziekten/Q\\_koorts/Q\\_koorts\\_I-SI.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A_Z/infectieziekten/Q_koorts/Q_koorts_I-SI.jsp) (laatste update 12 aug. 2010).
- 27 Jongh TOH de. *Fysische diagnostiek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
- 28 Seller RH. *Differential diagnosis of common complaints*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
- 29 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- 30 Leusden HAIM van (red). *Diagnostisch Kompas* 2003. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- 31 Knottnerus JA. Medical decision making by general practitioners and specialists. *Fam Practice* 1991; 8305-7.
- 32 Peters RP, Agtmael MA van, Danner SA, et al. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4:751-60.