

## Koorts op de intensive care: denk ook altijd aan geneesmiddelen

r.r.postema, g.l.ong en h.a.bruining

*Dames en Heren,*

Onlangs zagen wij 2 patiënten op onze intensive care met koorts waarvan de oorzaak niet direct te achterhalen viel. In deze les willen wij deze ziektegeschiedenissen met u bespreken.

Patiënt A, een 35-jarige man, presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp met een plots ontstane acute pijn in epigastrio. De voorgeschiedenis vermeldde overmatig alcoholgebruik. Lichamelijk onderzoek toonde een zieke patiënt met druk- en loslaatpijn over de gehele buik. Radiologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien, maar bij het laboratoriumonderzoek werd een leukocytose van  $11,5 \times 10^9/l$  gevonden. Het verdere laboratoriumonderzoek leverde geen afwijkingen op. Er werd besloten tot het verrichten van een proeflaparoscopie. Hierbij werden geen afwijkingen aangetroffen. Postoperatief zou patiënt geaspireerd hebben en daarom nam men hem voor beademing op de intensive care op. Daar werd direct begonnen met toediening van amoxicilline met clavulaanzuur.

Patiënt kreeg 24 uur later koorts tot  $40,1^\circ\text{C}$ . Bloed en sputum werden bemonsterd voor kweek, maar 3 dagen na de opname op de intensive care werden daar nog steeds geen bacteriën uit gekweekt. Thoraxfoto's lieten geen afwijkingen zien en ook de buik bleef onverdacht als oorzaak voor de koorts. Toch bleef de temperatuur hoog tot  $38,8^\circ\text{C}$ , ondanks verwijdering van de centraal-veneuze en de arteriële katheter. Omdat een andere oorzaak niet werd aangetoond en de behandeling met antibiotica niet het gewenste resultaat had, dachten wij aan geneesmiddelenkoorts; na 7 dagen werd de behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur gestopt. De koorts verdween binnen 24 uur en patiënt herstelde.

Patiënt B, een 69-jarige man, werd geopereerd vanwege een adenocarcinoom in de oesofagus. De oesofagus werd verwijderd en patiënt kreeg een buismaagreconstructie. Daarna werd hij opgenomen op de chirurgische intensive-careafdeling. Peri- en postoperatief ondergaan deze patiënten selectieve darmdecontaminatie met amfotericine B en norfloxacin per os. Patiënt bleef tot 7 dagen na de operatie koorts houden tot  $39,9^\circ\text{C}$ . Om de

oorzaak op te sporen volgde uitgebreid onderzoek: sputum- en bloedkweken en radiologisch onderzoek. Laboratoriumonderzoek (bezinking, leukocytenaantal en leukocytendifferentiatie) liet geen afwijkende waarden zien. Met het oog op een eventuele naadlekkage van de buismaag werd endoscopie verricht, doch al het onderzoek leverde geen bron voor de koorts op. Uiteindelijk werd van de selectieve decontaminatiemiddelen norfloxacin (ter preventie van nosocomiale pneumonie) aangewezen als waarschijnlijkste veroorzaker van allergische koorts. De behandeling met norfloxacin werd gestaakt, waarop de koorts binnen 6 uur verdween.

Koorts op de intensive care kan allerlei oorzaken hebben (tabel 1): één daarvan kan geneesmiddeltoediening zijn. Geneesmiddelenkoorts kan men definiëren als koorts die ontstaat na het toedienen van een geneesmiddel en die verdwijnt nadat dit niet meer wordt gegeven, terwijl er bij zorgvuldig lichamelijk en laboratoriumonderzoek geen aanwijzingen voor andere oorzaken kunnen worden gevonden.<sup>1</sup> Geneesmiddelen geven bij 10-15% van de in het ziekenhuis opgenomen patiënten bijwerkingen. Bij 3-5% van deze patiënten is koorts de enige of de belangrijkste bijwerking.<sup>2</sup> Bij patiënten op de intensive care zal de frequentie van geneesmiddelenkoorts zeer waarschijnlijk hoger liggen, omdat aldaar grote aantallen geneesmiddelen worden toegediend.

TABEL 1. Differentiaaldiagnose van koorts op de intensive care

infectie
bacteriële
virale
parasitaire
schimmels/gisten
(lijnen/katheter)sepsis
acalculuze cholecystitis
sinusitis
trombo-embolie
hypocortisolisme
allergie
pancreatitis
(retroperitoneaal) hematoom
pseudomembraneuze colitis
wonden
trauma
chirurgie (bijvoorbeeld peritonitis)
geneesmiddelenkoorts

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Heelkunde, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

R.R.Postema, assistent-geneeskundige; mw.G.L.Ong, internist-intensivist; prof.dr.H.A.Bruining, chirurg-intensivist.

Correspondentieadres: prof.dr.H.A.Bruining.

Er zijn verschillende typen geneesmiddelenkoorts (tabel 2); allereerst is er koorts die ontstaat ten gevolge van toedieningsproblemen. Zo kan door vaatirritatie een flebitis ontstaan bij het gebruik van bijvoorbeeld cefalosporinen, vancomycine en KCl. Ook kan koorts ontstaan vanwege een direct pyrogeen effect, zoals door interferon of door de stimulatie van de vrijmaking van endogene pyrogenen uit leukocyten, zoals bij amfotericine B. De koorts bij dit type geneesmiddelenkoorts zal binnen enkele uren na toediening optreden.

Het tweede type koorts ontstaat door een verandering in de thermoregulatie. Thyroxine kan door verhoging van het metabolisme en de daardoor toegenomen warmteproductie een verhoging van de lichaamstemperatuur geven.<sup>3</sup> Cimetidine kan door het blokkeren van H<sub>2</sub>-receptoren in het warmteregulatiegedeelte van de hypothalamus koorts veroorzaken.<sup>4</sup> Atropine, anticholinerge middelen (zoals sommige antiparkinsonmiddelen), antihistaminica en adrenaline kunnen door het tegengaan van zweten de warmteafgifte van het lichaam belemmeren en zo de temperatuur verhogen. De snelheid van het ontstaan van dit type koorts is mede afhankelijk van de omgevingstemperatuur.

Het derde type koorts ontstaat als gevolg van het vrijmaken van pyrogenen door geneesmiddelen. Het klassieke voorbeeld hiervan is de Jarisch-Herxheimer-reactie na toediening van antibiotica bij lues, waardoor gro-

TABEL 2. Oorzaken van geneesmiddelenkoorts

toedieningsproblemen (bijvoorbeeld vaatirritatie); direct of indirect pyrogeen effect
verandering van thermoregulatie
farmacologische werking
idiosyncratische gevoeligheid
overgevoeligheidsreactie

TABEL 3. Geneesmiddelen die via een allergische reactie koorts kunnen geven<sup>4</sup>

antibiotica: penicilline meticilline sulfonamiden streptomycine vancomycine tetracycline nitrofurantoin
fenytoïne
isoniazide
methyl dopa
kinidine
procaïnamide
niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)
allopurinol
nifedipine
clofibraat

TABEL 4. Tekenen van infectie bij de intensive-carepatiënt

koorts of hypothermie
verhoogde bezinkingssnelheid
verhoogde concentratie C-reactieve proteïne
verhoogde concentratie fibrinogeen
leukocytose of leukopenie
trombopenie
hyperglykemie
hypoalbuminemie

te hoeveelheden bacteriën doodgaan met als gevolg een grote uitstorting van pyrogenen. Hetzelfde fenomeen kan zich ook voordoen bij cytotoxische middelen als grote hoeveelheden maligne cellen afsterven. Deze reactie zal tot koorts leiden binnen 12 uur.

Een individuele gevoeligheid voor sommige geneesmiddelen door bijvoorbeeld genetische predispositie kan leiden tot het vierde type geneesmiddelenkoorts. Het sprekendste voorbeeld hiervan is dat van de maligne hyperthermie. Dit is een genetisch bepaalde afwijking waarbij patiënten die halothaan krijgen toegediend daarop reageren met spierrigiditeit, acidose en hyperthermie. Patiënten met een deficiëntie van het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase kunnen een hemolytische reactie krijgen waardoor endogene pyrogenen worden vrijgemaakt bij het gebruik van kinine, kinidine en sulfonamiden. De hyperthermie ontstaat bij dit type koorts vrijwel direct of binnen enkele uren.

Het laatste en het meest voorkomende type geneesmiddelenkoorts is dat van de overgevoeligheidsreactie (tabel 3). Dit type kan gepaard gaan met huiduitslag, eosinofilie, lymfadenopathie, artritis, nefritis en oedeem. Het ontstaat zeer waarschijnlijk door de vorming van antilichamen tegen het geneesmiddel of tegen een gedeelte daarvan. De antigeen-antilichaamcomplexen zorgen ervoor, soms in combinatie met complement, dat granulocyten geactiveerd worden en endogene pyrogenen gaan uitstorten.<sup>5</sup> De koorts ontstaat meestal binnen enkele dagen tot weken. Na hernieuwde expositie aan het geneesmiddel zal de koorts binnen enkele uren ontstaan. Onze patiënten vertoonden beiden een dergelijk type geneesmiddelenkoorts.

Dames en Heren, uit dit overzicht blijkt dat geneesmiddelenkoorts niet een specifiek ziektebeeld is, maar in allerlei vormen kan voorkomen en bij allerlei geneesmiddelen. Belangrijk is dus dat er bij elk geval van onbegrepen koorts ook aan geneesmiddelen gedacht wordt, met name als andere tekenen van infectie ontbreken (tabel 4) en er een eosinofilie bestaat. Indien men aandachtig het verloop van de temperatuur in de gaten houdt en koorts op de temperatuurlijst tracht te relateren aan zojuist begonnen geneesmiddelengebruik, kan dit nuttig zijn. Het denken aan geneesmiddelenkoorts kan voorkomen dat er overbodige, dure, maar vooral ook potentieel gevaarlijke invasieve onderzoeken en behandelingen worden gedaan, terwijl de eigenlijke behandeling zo eenvoudig is.

---

## abstract

*Fever in the ICU: always consider medication, as well.* – In two patients, men aged 35 and 69 years admitted postoperatively to the intensive care unit, fever of unknown origin developed. One had been admitted because aspiration was suspected. He had been treated immediately with amoxicillin and clavulanic acid. The other had undergone oesophageal excision and gastric reconstruction because of oesophageal carcinoma and had been subjected to antibiotic decontamination (amphotericin B, norfloxacin en fungizone). No cause for the fever was detected, but it quickly subsided after discontinuation of the amoxicillin-clavulanic acid and the norfloxacin, respectively. When encountering fever of unknown origin in intensive care patients it is always important to think of drug fever.

---

## literatuur

- <sup>1</sup> Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987;106:728-33.
- <sup>2</sup> Hanson MA. Drug fever. Remember to consider it in diagnosis. *Postgrad Med* 1991;89:167-70.
- <sup>3</sup> Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981;245:851-4.
- <sup>4</sup> Kumar KL, Reuler JB. Drug fever. *West J Med* 1986;144:753-5.
- <sup>5</sup> Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci* 1987;294:275-86.

Aanvaard op 31 maart 1998

---

## Capita selecta

# *Niet-conventionele beeldvormende technieken bij inflammatoire darmziekten*

m.n.j.m.wasser, j.stoker, r.a.van hogezaand en g.griffioen

Inflammatoire darmziekten (IBD) is de verzamelnaam voor ontstekingen van de tractus digestivus waarvan de oorzaak niet duidelijk is en die van oudsher worden onderverdeeld in de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De klinische manifestatie van de aandoeningen is wisselend, met acute, subacute en chronische vormen. Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn vertonen verwantschap in klinische en morfologische presentatie, maar ze verschillen van elkaar in anatomische lokalisatie (colitis ulcerosa is beperkt tot het colon, de ziekte van Crohn kan in de gehele tractus digestivus optreden), aanwezigheid van transmurale uitbreiding (ziekte van Crohn) en perianale problemen (ziekte van Crohn).

Radiologische onderzoeken spelen een belangrijke rol bij de diagnostiek en de evaluatie van de behandeling van patiënten met IBD. Van oudsher vormt het bariumcontrastonderzoek de hoeksteen van de radiologische evaluatie van patiënten met IBD. Met deze conventionele methoden is een accurate afbeelding mogelijk van slijmvliesafwijkingen van het maag-darmkanaal en kunnen bijvoorbeeld ulcera, stenosen en fistels gevisualiseerd worden. Informatie over de uitbreiding in en door de darmwand, zoals die met name bij de ziekte van Crohn wordt gezien, is echter gering.

Met de ontwikkeling van tomografische beeldingstechnieken (echografie, CT en MRI) zijn thans waarde-

---

## samenvatting

- Radiologische afbeeldingstechnieken vormen een belangrijk onderdeel bij de diagnostiek en de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD).
- Met de conventionele röntgenonderzoeken kunnen slijmvliesafwijkingen, ulcera en fistels worden afgebeeld. Informatie over uitbreiding van de ziekte buiten de darmwand kan hiermee echter niet worden verkregen.
- Met de niet-conventionele radiologische technieken (echografie, CT en MRI) heeft men meer mogelijkheden.
- Met echografie kan men goed betrouwbaar een IBD vaststellen en redelijk betrouwbaar onderscheiden tussen ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.
- De indicatie voor CT en MRI is niet zozeer het stellen van de diagnose als wel het bepalen van de ernst en de uitbreiding van ziekteactiviteit (trans- en extramurale ontsteking) en de detectie van complicaties zoals fistels en abscessen.

---

volle onderzoeken beschikbaar gekomen waarmee behalve de darmafwijkingen ook de eventuele extramurale uitbreiding van de ziekte aangetoond kan worden. In dit artikel bespreken wij de mogelijkheden van deze niet-conventionele onderzoeksmethoden aan de hand van de verschillende aspecten van de radiologische evaluatie van patiënten met IBD: diagnose en lokalisatie van de ziekte, activiteit van de ziekte en complicaties.

## diagnose en lokalisatie van de ziekte

Conventionele bariumonderzoeken (coloninloofoto en enteroclysis) en endoscopie vormen de basis voor het vaststellen van de plaats, de ernst en de uitbreiding van ontstekingen in dunne of dikke darm. Echter, ook met niet-conventionele methoden is ontsteking van de darm aan te tonen. Echografie blijkt goed betrouwbaar bij het

---

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.  
Afd. Radiologie: dr.M.N.J.M.Wasser, radioloog.  
Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr.R.A.van Hogezaand en dr.G. Griffioen, gastro-enterologen.  
Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Radiologie, Amsterdam.  
Dr.J.Stoker, radioloog.  
Correspondentieadres: dr.M.N.J.M.Wasser.