

Detecteren van koorts bij de hematologische patiënt in de neutropene fase

Artikel

Naam:	F.K. Ploos van Amstel
Studentnummer:	3140377
Status:	Definitief afstudeerwerkstuk
Datum:	3 juli 2009
Opleiding:	Masteropleiding Verplegingswetenschap, Universiteit Utrecht
Aantal woorden:	3522
Tijdschrift:	Verpleegkunde
Referentiestijl:	Vancouver
Naam begeleider:	Dr.L. Schoonhoven
Naam blokdocent:	Drs. G. van der Hoof-Leemans
Instelling:	Afdeling Hematologie, UMC St.Radboud te Nijmegen
Samenvatting NL:	291 woorden
Samenvatting ENG:	293 woorden

Samenvatting

Aanleiding. Koorts is het belangrijkste symptoom van infectie bij de hematologische patiënt in de neutropene fase. Door de neutropenie kan een onbehandelde infectie zich snel uitbreiden met sepsis of zelfs overlijden tot gevolg. Het is daarom van belang dat de verpleegkundige koorts tijdig signaleert en direct start met adequate antibioticabehandeling. *Doel.* Inzicht krijgen in welke periode de neutropene patiënt het meeste risico loopt op een infectie. Daarnaast onderzoeken of een relatie gelegd kan worden tussen de vitale functies en de lichaamstemperatuur. *Methode.* Retrospectief correlationeel onderzoek werd uitgevoerd middels dossieronderzoek en een registratielijst. Verpleegkundigen op de afdeling hematologie werden gevraagd om gedurende het jaar 2008 een registratielijst in te vullen van de vitale functies op het moment dat zij koorts detecteerden. Data-analyse werd uitgevoerd middels beschrijvende statistiek en correlatieanalyse. *Resultaten.* Er zijn 156 registratielijsten ingevuld waarvan 94 bruikbaar voor dit onderzoek. Van de 94 patiënten heeft 70% een stamceltransplantatie ondergaan. Koorts werd bij 51% van 92 patiënten 's avonds en bij 29% 's nachts gedetecteerd. Van de patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen ontwikkelde 59% koorts tussen dag 7 en 9 na transplantatie. Een zwak positief verband ($r = 0,265$, $p = 0,010$) werd geconstateerd tussen de lichaamstemperatuur en hartslag. *Conclusie.* Koorts werd vooral 's avonds en 's nachts gedetecteerd. Hieruit blijkt dat nachtelijke controles van vitaal belang zijn. Een patroon is met name ontdekt in het ontwikkelen van koorts tijdens autologe stamceltransplantatie. Hierop kan definiëring van de risicoperiode en het beleid voor monitoring van vitale functies voor deze patiëntencategorie worden aangescherpt. De lichaamstemperatuur laat naast de hartslag geen verband zien met de overige vitale functies. *Aanbeveling.* Longitudinaal prospectief onderzoek per behandeling is nodig om de risicoperiode van het ontwikkelen van een infectie in de neutropene fase goed in kaart te brengen.

Trefwoorden: hematologische maligniteit, neutropenie, koorts, vitale functies, sepsis

Inleiding

In Nederland worden per jaar ongeveer 6500 mensen gediagnosticeerd met een hematologische maligniteit die behandeld kan worden met intensieve chemotherapie (1). Het beenmerg van de patiënt wordt ten gevolge van deze behandeling aangetast waardoor een tekort aan neutrofielen, ookwel neutropenie genoemd, ontstaat. Neutropenie wordt aanwezig geacht als het absolute aantal neutrofielen minder is dan $0,5 \times 10^9$ per liter bloed (2). Neutrofielen zijn een onderdeel van de leukocyten die zich vooral richten op het doden van bacteriën, gisten en schimmels (3). Door tekort aan neutrofielen is de patiënt zeer vatbaar voor infecties. Bij intensieve chemotherapie duurt deze periode minstens tien dagen (4). Door de neutropenie kan het verloop van de infectie ernstig zijn, met grotere kans op een sepsis dan bij patiënten met een normale afweer (5). Sepsis wordt geassocieerd met een hoge mortaliteit, verlengde opnameduur en verminderde kwaliteit van leven (6,7). Koorts is vaak het enige en eerste waarneembaar symptoom van een infectie bij de neutropene patiënt (8). Internationale richtlijnen en verschillende studies beschrijven dat bij koorts onmiddellijk starten met intraveneuze breed spectrum antibiotica het sterftecijfer en ernstige complicaties verlaagd (2,4,9-12). Ongeveer 90% van de patiënten met acute leukemie, die behandeld worden met intensieve chemotherapie krijgen te maken met koorts en infecties in de neutropene periode (13).

De vitale functies van de hematologische patiënt, die intensieve chemotherapie hebben gekregen, dienen nauwlettend in de gaten gehouden te worden door de verpleegkundige in de neutropene periode. Dit is van belang zodat de verpleegkundige vroegtijdig een infectie (koorts) detecteert en de voorgeschreven behandeling kan starten. Het is echter niet bekend in welke periode de patiënt precies het meeste risico loopt op het ontwikkelen van een infectie. Mogelijk kunnen door onderzoek van vitale functies patronen ontdekt worden waarbij de risicoperiode van de patiënt in kaart gebracht wordt, zodat de verpleegkundige weet welke dagen na de behandeling zij frequenter moet gaan controleren om koorts vroegtijdig te ontdekken.

De neutropene patiënt kan op indicatie tijdens de behandeling medicatie toegediend krijgen die de lichaamstemperatuur onderdrukt waardoor dit een minder betrouwbare parameter wordt. Signalen van de overige vitale functies, die ook veranderen bij koorts, zijn dan ook van belang om te meten om een infectie in het lichaam in een vroeg stadium te herkennen (6,14). Het gaat hier om symptomen van sepsis zoals een versnelde hartslag, verlaagde bloeddruk en een versnelde ademhaling (6,7,14). Om gericht de vitale functies te bewaken is

inzicht nodig in de veranderingen van de vitale functies die plaatsvinden op het gemeten tijdstip van koorts.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek was om meer inzicht te krijgen in de periode van de behandeling van een hematologische maligniteit waarin de neutropene patiënt het meeste risico loopt op het ontwikkelen van koorts. Ook wordt de relatie onderzocht tussen de vitale functies en de lichaamstemperatuur op het moment van het detecteren van koorts. De uitkomsten van dit onderzoek leveren mogelijk een bijdrage aan het vroegtijdig detecteren van de infectie bij de neutropene patiënt door de verpleegkundige, wat complicaties kan voorkomen.

Onderzoeksvragen

De volgende vragen werden onderzocht:

1. Welke patronen zijn te ontdekken ten aanzien van dag, tijdstip, soort behandeling en aantal dagen na het starten van een intensieve chemotherapie bij patiënten met een hematologische maligniteit in de neutropene fase die voor het eerst koorts ontwikkelden?
2. Wat is de relatie tussen de gemeten lichaamstemperatuur en de vitale functies op het moment dat er voor het eerst koorts wordt gedetecteerd bij de neutropene patiënt die intensieve chemotherapie heeft gekregen voor een hematologische maligniteit?

Methode

Het onderzoeksdesign betrof een retrospectief correlatieel beschrijvend onderzoek. Voor uitvoering van dit onderzoek is toestemming verkregen van het afdelingshoofd. De Medisch Ethische Commissie (METC) en de patiënten zijn niet geïnformeerd aangezien het een dossieronderzoek betreft. De gegevens van de patiënt werd volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) behandeld. Opeenvolgend zal de onderzoekspopulatie, manier van dataverzameling en ten slotte de data-analyse toegelicht worden.

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met een hematologische maligniteit opgenomen in het Universitair Medisch Centrum St. Radboud (UMCN) op de afdeling hematologie in 2008.

Dataverzameling

De gegevens werden verzameld door middel van dossieronderzoek en onderzoek van registratielijsten waarop verpleegkundigen vitale functies van de patiënt noteerden op het moment van het detecteren van de eerste keer koorts. Koorts werd gedefinieerd als een axillaire lichaamstemperatuur meting van $\geq 38,5$ °C. De registratielijsten werden geïnccludeerd indien de betreffende patiënt intensieve chemotherapie heeft gekregen, zich in de neutropene fase bevond en een lichaamstemperatuur van $\geq 38,5$ °C had. De ingevulde registratielijst van de patiënt werd geëxcludeerd indien de lichaamstemperatuur niet vermeld stond. Voor de tweede vraagstelling geldt een exclusie indien minder dan twee vitale functies naast de lichaamstemperatuur genoteerd stonden. Dit om een verband te kunnen ontdekken tussen de vitale functies en de lichaamstemperatuur.

Demografische gegevens en klinische kenmerken

Uit de patiëntendossiers werden de behandelprotocollen en medicatielijsten onderzocht. In het behandelprotocol staat welke behandeling de patiënt heeft gehad en wanneer deze heeft plaatsgevonden. Er werd onderscheid gemaakt in chemotherapie met en zonder stamceltransplantatie (SCT) in verband met de intensiteit en de duur van de behandelingen. Bij de transplantaties werd gekeken hoeveel dagen na het geven van de stamcellen de patiënt koorts heeft ontwikkeld. De dag van de SCT werd gezien als dag 0. Bij de overige kuren is gekeken naar hoeveel dagen na het starten van de kuur koorts gedetecteerd is. In de medicatielijsten werd teruggezocht of de patiënt voorafgaand aan het moment van koorts paracetamol of prednison had gekregen. De halfwaardetijd van de medicatie bepaalde hoe ver terug werd gekeken. Voor het gebruik van paracetamol werd 24 uur en prednison 48 uur aangehouden. De bijbehorende ziektebeelden werden in het elektronisch patiëntendossier opgezocht.

Vitale functies

Op de afdeling hematologie werd volgens protocol de vitale functies op vaste tijden gemeten namelijk rond 8:00, 13:00, 18:00 en 22:00 uur. Indien de temperatuur $\geq 37,5$ °C was om 22:00 dan werd de patiënt ook 's nachts rond 3:00 uur gecontroleerd. Indien de patiënt een SCT heeft gehad dan werd hij/zij tot 10 dagen na transplantatie 's nachts gecontroleerd. De registratielijst voor deze studie van de vitale functies was toegevoegd aan het verpleegkundige dossier. Op deze registratielijst werd naast de vitale functies, zoals ademhaling (aantal/minuut), bloeddruk (mmHG), hartslag (aantal/minuut), saturatie (%) en lichaamstemperatuur (°C), ook de datum en tijd van koorts geregistreerd. Om na te gaan of de registratielijsten een goede afspiegeling vormen van de onderzoekspopulatie werd een aselecte steekproef (n=25) getrokken uit alle patiënten (N=140) die opgenomen waren in de

periode januari t/m november 2008 voor intensieve chemotherapie. Van 23 van deze 25 patiënten (92%) was de lijst ingevuld. Geconcludeerd kan worden dat de registratielijsten een goede afspiegeling vormen van de onderzoekspopulatie. Gedurende het jaar 2008 werd de registratielijst verschillende malen onder de aandacht gebracht bij de verpleegkundigen om een hogere respons te bevorderen.

Neutropenie

In het elektronische patiëntendossier (EPD) werden bloedwaarden (leucocyten en neutrofielen aantal) teruggezocht om vast te stellen of de patiënt neutropeen was op het moment van koorts. Deze bloedwaarden waren bij een deel van de patiënten niet elke dag geprikt of was door het laboratorium om onbekende redenen niet te bepalen. De volgende aanname werd in overleg met een andere onderzoeker geformuleerd: de patiënt was neutropeen op de dag van koorts indien de patiënt de dag (of twee) voorafgaand aan de dag van koorts en de dag (of twee) erna neutropeen was. Indien hieruit geen conclusie kon worden getrokken of de patiënt neutropeen was dan werd het gegeven als ontbrekende waarde ingevoerd.

Data-analyse

De invoer van de gegevens werd gecontroleerd door een tweede onderzoeker, hieruit kwam een foutpercentage van minder dan 5 %. De data werden verwerkt in Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 16. Beschrijvende statistiek werd toegepast door middel van frequentietabellen bij de eerste vraagstelling en een correlatieanalyse voor de tweede vraagstelling. Voorafgaand aan de correlatieanalyse werd nagegaan of er sprake is van een normale verdeling. Dit werd getoetst met een histogram en normal Q-Q plot. Hieruit kwam een niet normale verdeling. De gegevens werden non-parametrisch getoetst middels de Spearman's rangcorrelatieanalyse.

Resultaten

Allereerst zal de exclusie van de registratielijsten besproken worden. Met de overgebleven registratielijsten zijn vervolgens de resultaten beschreven, beginnende met de demografische en klinische kenmerken. Daarna zijn de resultaten die betrekking hebben op de eerste vraagstelling beschreven. Een correlatieanalyse is uitgevoerd voor de tweede vraagstelling om verbanden te ontdekken tussen de verschillende vitale functies en de lichaamstemperatuur.

In totaal zijn 156 registratielijsten ingevuld in 2008. In figuur 1 staat weergegeven hoeveel registratielijsten om welke redenen zijn afgevallen. Van de 156 zijn 62 (40%) registratielijsten

geëxcludeerd. Allereerst vielen registratielijsten af omdat de patiënt een lichaamstemperatuur < 38,5 °C had of dit niet was ingevuld. Vervolgens werd gekeken of de patiënt neutropeen was en of de patiënt intensieve chemotherapie had gehad. Ten slotte werd nagegaan of van dezelfde patiënt per opname meerdere registratielijsten waren ingevuld waarbij de tweede registratielijst af viel. In totaal bleven 94 registratielijsten over (60%).

Demografische gegevens en klinische kenmerken

In tabel 1 zijn de demografische gegevens en klinische kenmerken weergegeven. De gemiddelde leeftijd is 52 jaar. Er werden meer mannen (61%) behandeld dan vrouwen. De meest voorkomende ziektebeelden die behandeld werden met intensieve chemotherapie al dan niet gevolgd door een stamceltransplantatie zijn Acute Myeloïde Leukemie (AML), Multiple Myeloom (MM) en Non-Hodgkin Lymfoom (NHL). De behandelingen werden gesorteerd op alleen chemotherapie (30%) en stamceltransplantaties (70%) met verschillende voorbehandelingen. Er werden stamceltransplantaties uitgevoerd met stamcellen van de patiënt zelf (autologe, 33%), met stamcellen van een broer/zus van de patiënt (allogene, 21%) of van een onbekende donor ook wel volunteer unrelated donor genoemd (VUD, 15%).

Tijdstip van koorts

In figuur 2 staat weergegeven wanneer koorts gedetecteerd werd. Van 2 van de 94 lijsten was geen tijdstip ingevuld. Bij 27 van de 92 (29%) patiënten is 's nachts koorts gedetecteerd tussen 00:00 en 8:00 uur. Hiervan hadden 19 patiënten (70%) rond het vaste meetpunt (tussen 2:00 en 4:00 uur) koorts. Dit is 21 % van het totaal aantal patiënten. Vanaf 17:00 tot middernacht werd bij 47 patiënten (51%) koorts gedetecteerd. De overige patiënten (20%) hebben koorts ontwikkeld gedurende de dag tussen 8:00 en 17:00 uur.

Dag van de week

De dag waarop de patiënt koorts heeft gekregen is verdeeld over de gehele week. Het minste aantal keren was 11 keer op een zondag. Het vaakst was 15 keer op zaterdag en donderdag.

Behandeling

Er is onderscheid gemaakt tussen de verschillende behandelingen. Het gaat hier om autologe stamceltransplantatie, allogene stamceltransplantatie en overige chemotherapie. In tabel 1 zijn de voorbehandelingen van de stamceltransplantaties weergegeven.

Autologe stamceltransplantatie (ASCT)

In totaal hebben 32 ASCT plaatsgevonden bij patiënten waarvan een registratielijst is ingevuld. In figuur 3 staat weergegeven na hoeveel dagen na SCT de patiënt koorts heeft ontwikkeld. Hieruit komt naar voren dat er een spreiding is tussen dag 4 en 10 met twee uitschieters op dag 2 en dag -1. Tussen dag 7 en 9 is het vaakst koorts geconstateerd (59%).

Allogene stamceltransplantatie (AlloSCT)

Er zijn 34 registratielijsten ingevuld van patiënten die een AlloSCT hebben gehad. Hiervan waren 14 (41%) VUD transplantaties. In figuur 4 zijn deze transplantaties bij elkaar genomen. Van de 34 patiënten hebben 11 patiënten (32%) koorts ontwikkeld tijdens de voorbehandeling voor SCT. Dit zijn zowel patiënten die een allogene stamceltransplantatie van broer of zus (20%) hebben gekregen als een VUD transplantatie (12%). Na SCT hebben 23 patiënten koorts ontwikkeld (68%). Van deze 23 patiënten hebben 19 patiënten (56%) tussen dag 0 en dag 6 koorts ontwikkeld.

Overige chemotherapie

In totaal hebben 28 patiënten alleen chemotherapie gekregen. Deze groep bestaat uit een divers aantal behandelingen zoals remissie-inductiekuur, consolidatiekuur maar ook experimentele behandelingen en kuren die ook poliklinische gegeven worden. In figuur 5 wordt weergegeven na hoeveel dagen patiënten na het starten van de chemotherapie koorts hebben gekregen. Tussen dag 9 en dag 14 is bij 17 van de 28 patiënten (61%) koorts geconstateerd.

Vitale functies

Uit de Spearman's rangcorrelatieanalyse komt naar voren dat een zwak positief verband bestaat tussen de lichaamstemperatuur en de hartslag ($r = 0,265$, $p = 0,010$). De overige vitale functies laten geen verband zien met de lichaamstemperatuur (tabel 2).

Overige bevindingen

Op 82 registratielijsten van de 94 werd genoteerd na hoeveel minuten de patiënt antibiotica heeft gekregen nadat koorts gedetecteerd werd. Hieruit kwam naar voren dat de verpleegkundige er gemiddeld 31 minuten over doet om de eerste gift antibiotica te geven. Het minimum was hierbij 0 minuten en het maximale 1 uur en 45 minuten (tabel 3).

Het gebruik van koortsonderdrukkende medicatie zoals prednison en paracetamol werd nagegaan. Bij 27 patiënten kon niet worden teruggezocht welke medicatie zij hadden

gebruikt op het moment van koorts. Van de overgebleven 67 patiënten hadden 4 patiënten paracetamol gekregen 24 uur voorafgaand aan het detecteren van koorts. Prednison werd door 20 patiënten van de 67 (30%) gebruikt 48 uur voorafgaand aan het moment dat koorts gedetecteerd werd.

Discussie

Uit deze studie komt naar voren dat vooral 's avonds en 's nachts koorts werd gedetecteerd. Opvallend is dat patiënten die een ASCT hebben gehad het vaakst koorts ontwikkelden tussen dag 7 en dag 9 na SCT. De correlatieanalyse laat een zwak positief verband zien tussen de lichaamstemperatuur en hartslag.

De huidige studie laat zien dat 29% van de patiënten 's nachts (00:00 – 8:00 uur) koorts heeft ontwikkeld. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een groep patiënten standaard 's nachts gemeten wordt waardoor een selectie is gemaakt uit de totale onderzoekspopulatie. Patiënten die niet een SCT hebben gehad of een lichaamstemperatuur van $< 37,5$ °C worden niet gecontroleerd tenzij de patiënt klachten had. Hierdoor is onbekend of de overige groep eventueel 's nachts koorts hadden. De beschreven resultaten van deze studie laten overtuigend zien dat door 's nachts te controleren minimaal vijf uur eerder gestart kon worden met antibiotica ten opzichte van een protocol zonder nachtelijke controle's, wat mogelijk een ernstig ziektebeloop heeft voorkomen. Daarentegen is algemeen bekend en uit onderzoek gebleken dat nachtrust voor de patiënt belangrijk is (15-18). Verstoorde nachtrust zorgt voor vermoeidheid overdag en kan voor een verminderde kwaliteit van leven zorgen (18). Uit een studie naar verstoorde nachtrust bij hematologische patiënten die SCT ondergingen (16) kwam naar voren dat patiënten voornamelijk verstoorde nachtrust hadden door het controleren van de vitale functies. Nachtelijke temperatuur controle is van vitaal belang bij neutropene patiënten maar belastend. Een mogelijke oplossing hiervoor kan gezocht worden in de methode van temperatuurmeting. In deze studie is de temperatuur axillair gemeten. De thermometer die hiervoor gebruikt werd is intern gevalideerd in het UMCN. Uit de literatuur blijkt echter dat de axillaire temperatuur vaak lager is dan de kerntemperatuur en variabiliteit vertoont doordat het afhankelijk is van de doorbloeding, zweetsecretie en omgevingstemperatuur (19). Echter alle non-invasieve meetmethoden hebben beperkingen en foutgevoeligheid (19). Rectaal meting is het meest betrouwbaar (20) maar bij deze patiëntencategorie geen optie in verband met verhoogde kans op bloedingen en frequent diarree. Axillair meten lijkt hierdoor de meest aangewezen meetmethode voor deze patiëntencategorie. Er is een studie gedaan naar gebruik van non-invasieve continu temperatuurmeting in vergelijking met axillair temperatuurmeting (21). Uit die studie is gebleken dat non-invasieve continu temperatuurmeting haalbaar en betrouwbaar is ten

opzichte van axillaire temperatuurmeting (Pearson $r = 0.782$) (21). Dit zou dan ook aan te bevelen zijn voor deze patiënten populatie voor 's nachts of continu. Hierdoor hoeft de patiënt niet geregeld wakker gemaakt te worden en kan de lichaamstemperatuur toch nauw in de gaten gehouden worden. Aangezien de momenten van koorts vaak rondom het vaste meetpunt ligt en niet bekend is hoeveel dit afwijkt van het echte moment van koorts lijkt non-invasief continu meting een goede methode om het snelst koorts te constateren.

Een opvallende bevinding is dat een deel van de patiënten al tijdens de voorbehandeling van een AlloSCT koorts ontwikkelden. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de voorbehandeling zoals totale lichaamsbestraling (TBI) en thymoglobuline (ATG) welke erom bekend staan een koortsreactie te veroorzaken. Echter, het gaat hier om een zeer kleine groep, door de onderverdeling van de behandeling in subgroepen, waardoor een conclusie niet mogelijk is.

Vanwege de niet normale verdeling is de Spearman's rangcorrelatieanalyse toegepast. Om een krachtiger uitspraak te kunnen doen over de correlatie tussen de vitale functies is bij toekomstig onderzoek een grotere steekproef nodig waarbij mogelijk een Pearson's correlatieanalyse toegepast kan worden. Uit de analyse komt een zwak positief verband naar voren tussen lichaamstemperatuur en hartslag. De genoemde vitale functies zijn tevens de waarden die gemeten moeten worden om systemic inflammatory response syndrome (SIRS) vast te stellen (6,7). De criteria hiervoor zijn lichaamstemperatuur ≥ 38 °C of < 36 °C, hartslag > 90 slagen per minuut, ademhaling > 20 per minuut en neutropenie. Indien de patiënt aan twee of meer criteria voldoet dan is er sprake van SIRS of een sepsis indien de infectie bewezen is (6,7). Opvallend is dat de verpleegkundigen de saturatie ($n=84$) en de ademhaling ($n=72$) niet altijd gemeten hebben op het moment dat koorts werd gedetecteerd (zie tabel 2). Onduidelijk is waarom dit niet is gedaan aangezien dit wel in het protocol voor het meten van de vitale functies bij koorts staat. Mogelijke oorzaken is de werkdruk of te weinig kennis van de verpleegkundigen over het belang van het meten van de vitale functies bij neutropene patiënten.

Het is discutabel of de verpleegkundige rekening moet houden met patiënten die koorts onderdrukkende medicatie gebruiken. Uit deze studie komt naar voren dat vooral de patiënten die alloSCT hebben gehad prednison gebruiken. Verder onderzoek is nodig bij deze patiëntencategorie of rekening gehouden moet worden met het gebruik van prednison. Hierbij kan gedacht worden aan een andere grenswaarde van koorts. Internationaal wordt voor neutropene patiënten een definitie van koorts gehanteerd van eenmalig een orale

temperatuur > 38,3 °C of een lichaamstemperatuur verhoging > 38 °C gedurende een uur (2,22).

Ondanks dat het niet de vraagstelling was van het onderzoek is het interessant om te zien dat de verpleegkundigen gemiddeld 31 minuten erover deden om antibiotica toe te dienen na het signaleren van koorts. Dit is snel gezien het feit dat de literatuur zegt dat gestreefd moet worden om binnen een uur antibiotica te geven (10). In deze studie was bij 95% van de patiënten binnen een uur de antibiotica toegediend.

Beperkingen en meerwaarde van het onderzoek

Dit onderzoek heeft een aantal beperkingen zoals het onderzoeksdesign, de grootte van de onderzoekspopulatie en de generaliseerbaarheid. Het onderzoeksdesign retrospectief beschrijvend onderzoek heeft als nadeel dat de ontbrekende waarden niet meer kan worden nagegaan waarom deze waarden ontbreken. Tevens is het moeilijker na te gaan of andere factoren invloed hebben gehad op de vitale functies en de ontwikkelde koorts. Een voordeel is dat de gegevens van een heel jaar gebruikt konden worden waardoor de onderzoekspopulatie relatief groot is. Achteraf blijkt dat de behandelingen zeer divers zijn waardoor een onderverdeling gemaakt moest worden per behandeling. Hierdoor is de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt.

Dit onderzoek heeft een meerwaarde in het licht van bestaande literatuur aangezien nooit eerder onderzoek gedaan is naar wanneer patiënten koorts ontwikkelen bij welke behandeling en op welk tijdstip van de dag. Uit dit onderzoek blijkt dat bij deze patiëntenpopulatie niet alleen gedurende de dag de vitale functies gecontroleerd moeten worden maar ook 's avonds en 's nachts om op tijd koorts te detecteren. Tevens geeft dit onderzoek een bevestiging op het protocol dat nu gehanteerd wordt op de afdeling hematologie. Dit protocol was niet evidence based ontwikkeld maar lijkt toepasbaar op de praktijk. Daarnaast geeft het onderzoek aanleiding om specifieker per behandeling te gaan onderzoeken hoe het verloop is van het ontwikkelen van koorts.

Conclusie

Koorts is het enige waarneembare symptoom van een infectie bij de hematologische patiënt in de neutropene fase. Door de neutropenie kan een infectie zich snel uitbreiden met een ernstig beloop ten gevolg. Het is daarom van belang dat de verpleegkundigen koorts tijdig signaleert. Koorts werd vooral 's avonds en 's nachts gedetecteerd. Van de patiënten met autologe stamceltransplantatie hadden merendeel tussen dag 7 en dag 9 koorts ontwikkeld. Patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan kregen of tijdens de voorbehandeling al koorts of paar dagen na stamceltransplantatie. Uit de correlatieanalyse kwam naar voren dat een significant weliswaar zwak positief verband bestaat tussen de gemeten lichaamstemperatuur en de hartslag.

Aanbevelingen

Met behulp van de resultaten van dit onderzoek is het mogelijk om de risicoperiode voor de autologe stamceltransplantatie specifiek te definiëren. Waar nu dag 0 tot en met dag 10 gezien wordt als risicoperiode komt uit dit onderzoek naar voren dat de meeste patiënten tussen dag 7 en 9 koorts ontwikkelden. Veiligheidshalve is dan ook aan te bevelen om de risicoperiode dag 6 tot met dag 10 te nemen. De andere dagen vallen dan onder het standaard protocol voor het meten van de vitale functies. Longitudinaal prospectief onderzoek is nodig voor de allogene stamceltransplantaties om iets te kunnen zeggen over de risicoperiode. Hierbij dient gekeken te worden naar de verschillende voorbehandelingen en type transplantatie. Dit geldt tevens voor de overige behandelingen. Aangezien uit dit onderzoek blijkt dat 's nachts frequent koorts gedetecteerd werd dient onderzoek uitgevoerd te worden naar een methode om de lichaamstemperatuur te kunnen meten wat zo min mogelijk storend en belemmerd is voor de nachtrust van de patiënt. Ten slotte blijken verpleegkundigen de ademhaling en saturatie niet standaard te meten op het moment dat zij koorts detecteren. Onderzoek is nodig om te achterhalen waarom de verpleegkundigen dit niet altijd doen.

Title: Detection of fever in the neutropenic period of the haematological patient

Abstract

Background. Fever is the main sign of infection during neutropenia induced by treatment of a haematological malignancy. Because of neutropenia, an untreated infection can rapidly progress to sepsis and even lead to death as a result. Therefore it is important that the nurse detects fever in time and immediately starts appropriate antibiotic treatment. *Aim.* To understand at what stage neutropenic patients are at the highest risk for infection. In addition, to determine if a relationship can be established between the vital signs and body temperature. *Method.* Correlated retrospective research was undertaken using patient data and a specially designed register. Throughout 2008, nurses of the Haematology Department were requested to register the vital signs of the patient at the time they detected fever. Data analysis was performed using descriptive statistics and correlation analysis. *Results.* In total, 94 out of 156 registration lists were useful. In total, 66 patients (70%) had received a stem cell transplant. Fever was detected in 47 of 92 cases (51%) in the evening and in 27 cases (29%) at night. Of the patients who received an autologous stem cell transplant, 14 (59%) developed fever between day 7 and 9 after transplantation. A weak positive correlation ($r = 0.265$, $p = 0.010$) was found between body temperature and heart rate. *Conclusion.* Fever was mostly detected in the evening and at night. This shows that nightly checks of vital signs are essential. A distinctive pattern was detected in the development of fever following autologous stem cell transplant. The definition of the critical period and the policy for monitoring vital signs of this patient category needs to be improved. *Recommendations.* Longitudinal prospective studies for all patients undergoing treatment of haematological malignancies are needed to identify and monitor the critical period around infection.

Keywords: haematological malignancy, neutropenia, fever, vital signs, sepsis.

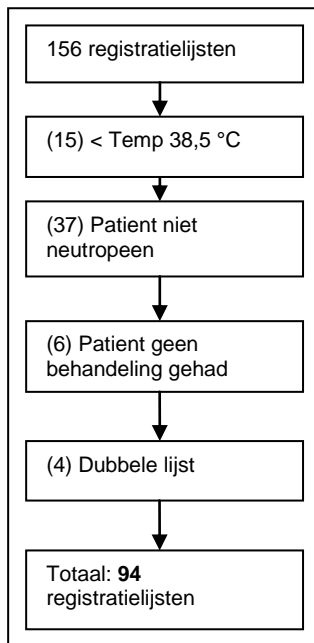
Referentie Lijst

- (1) IKCnet. Integrale kankercentra. IKCnet 2009 Available from: URL: <http://www.ikcnet.nl/>
- (2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
- (3) Roos D. Neutrofielen en ontstekingen. Nederlands Tijdschrift Klinische Chemie 1995;20:76-81.
- (4) Blijlevens NM, Donnelly JP, Pauw JP. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. Clin Microbiol Infect 2001;7(4):47-52.
- (5) Larson E, Nirenberg A. Evidence-based nursing practice to prevent infection in hospitalized neutropenic patients with cancer. Oncol Nurs Forum 2004;31(4):717-24.
- (6) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SSCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31(4):530-8.
- (7) Bone RC, Balk RA, Cerra F, Dellinger RP, Feinberg DL, Gabeau R, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101(6):1644-55.
- (8) Kluin-Nelemans JC, Brouwer MF, Roodbol PF. Hematologie. Bohn Stafleu van Loghum; 2006.
- (9) Vidal L, Ben dor I, Paul M, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane database Syst Rev 2008;4.
- (10) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34:17-60.

- (11) MacArthur RD, Miller M, Alberts T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.
- (12) Pauw BE de, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120(10):834-44.
- (13) Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol* 2006;85:345-356.
- (14) Guiliano KK. Continuous physiologic monitoring and the identification of sepsis: what is the evidence supporting current clinical practice? *AACN Adv Crit Care* 2006;17(2):215-33.
- (15) Dale E, Theobald MD. Cancer Pain, Fatigue, Distress and insomnia in cancer patients. *Clin cornerstone* 2004;6:s15-s21.
- (16) Rischer J, Scherwath A, Zander AR, Koch U, Schulz-Kindermann F. Sleep disturbances and emotional distress in the acute course of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;1-8.
- (17) Duxbury J. Avoiding disturbed sleep in hospitals. *Nurs Stand* 1994;9(10):31-4.
- (18) Oleni M, Johansson P, Fridlund B. Nursing care at night: an evaluation using the Night Nursing Care Instrument. *J Adv Nurs* 2004;47(1):25-32.
- (19) Mackenzie MA, Meer JW van der, Heteren GM van. Clinical thermometry. II. Current dilemmas. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:957-9.
- (20) Schmitz T, Bair N, Falk M, Levine C. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995;4(4):286-92.
- (21) Vliet M van, Donnelly JP, Potting CMJ, Blijlevens NMA. Continuous non-invasive monitoring of the skin temperature of HSCT recipients. *Support Care Cancer*. In press 2009.
- (22) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. 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(4):1330-49.

Tabellen en figuren

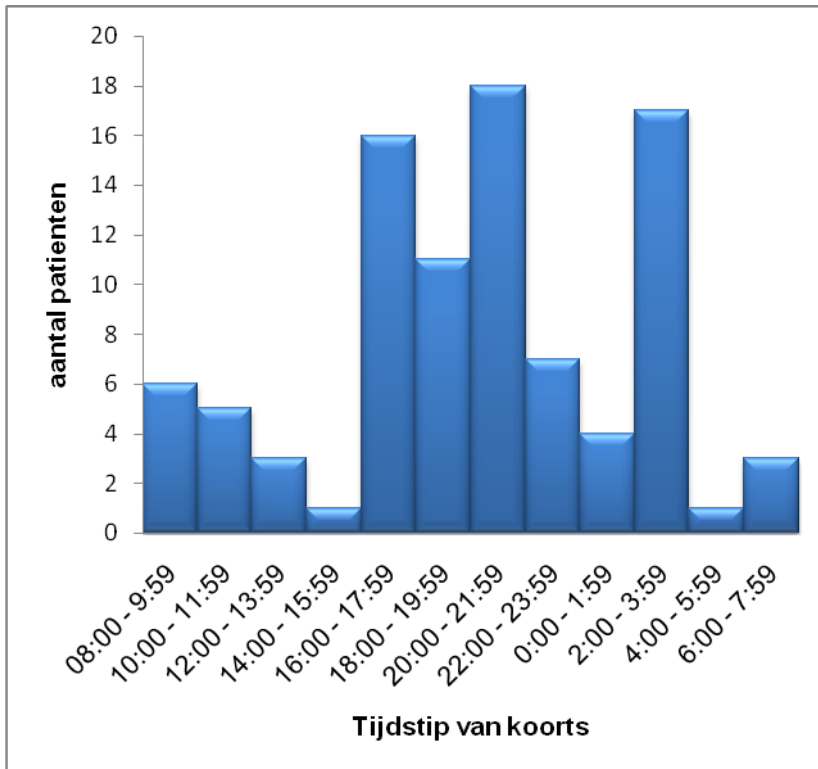


Figuur 1. Exclusie registratielijsten

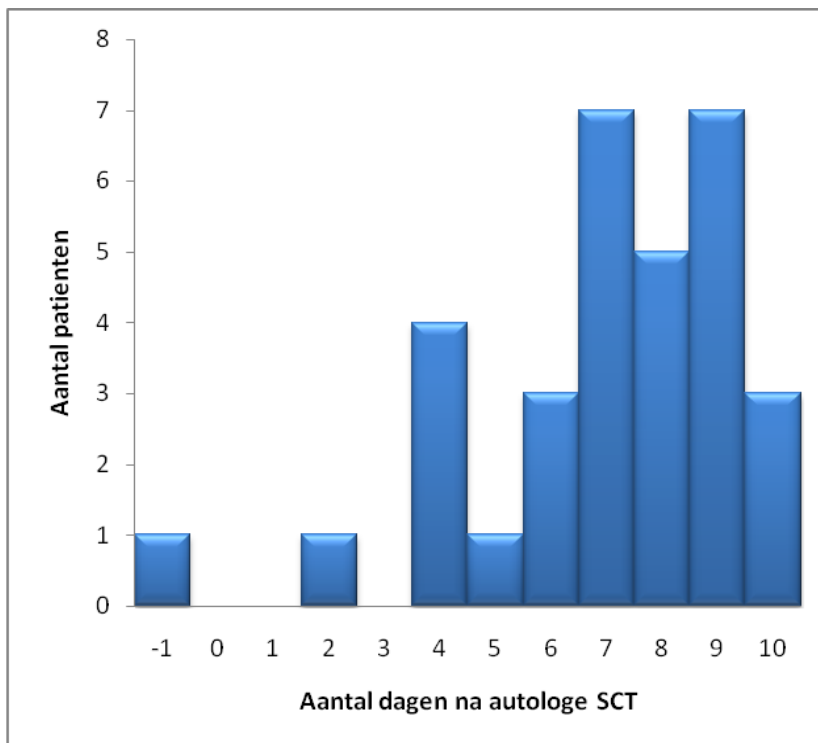
Tabel 1. Demografische gegevens en klinische kenmerken

Karakteristieken	N= 94 (%)
Geslacht	
Man	57 (60,6)
Gemiddeld e Leeftijd (range)(jaren)	
	52 (17- 73)
Ziektebeeld	
AML	34 (36,2)
NHL	21 (22,3)
MM	16 (17,0)
ALL	4 (4,3)
MF	4 (4,3)
MDS	4 (4,3)
Overige*	11 (11,7)
Behandeling	
Chemotherapie	28 (29,8)
Autologe SCT	
Autologe SCT BEAM	13 (13,8)
Autologe SCT HDM	16 (17,0)
Autologe SCT overige	3 (3,2)
Totaal autologe SCT	32 (34,0)
Allogene SCT	
Allogene SCT Ida, TBI, Cyclo	13 (13,8)
Allogene RIST	5 (5,3)
Allogene SCT overige	2 (2,1)
VUD SCT	
VUD SCT ATG, Cyclo TBI	5 (5,3)
VUD RIST	6 (6,4)
VUD SCT overige	3 (3,2)
Totaal Allogene/VUD SCT	34 (36,2)

AML=Acute Myeloïde Leukemie, ALL= Acute Lymfatische Leukemie,
 NHL = Non-hodgkin Lymfoom, MF = Myelofibrose, MM= Multiple Myeloom,
 MDS= Myelodysplastisch syndroom. SCT= Stamceltransplantatie,
 VUD = Volunteer Unrelated Donor, RIST = Reduced Intensity Stamcel
 Transplantatie, BEAM = BCNU, Etoposide, Cytarabine, Melfalan,
 HDM = Hoge dosis Melfalan, Ida = Idarubicine, TBI = totale lichaamsbestraling,
 Cyclo = Cyclofosfamide, ATG = thymoglobuline.
 *Overige (n≤3): Aplastische Anemie, Hodgkin Lymfoom, Chronische
 Lymfatische leukemie, Chronische Myeloïde Leukemie.

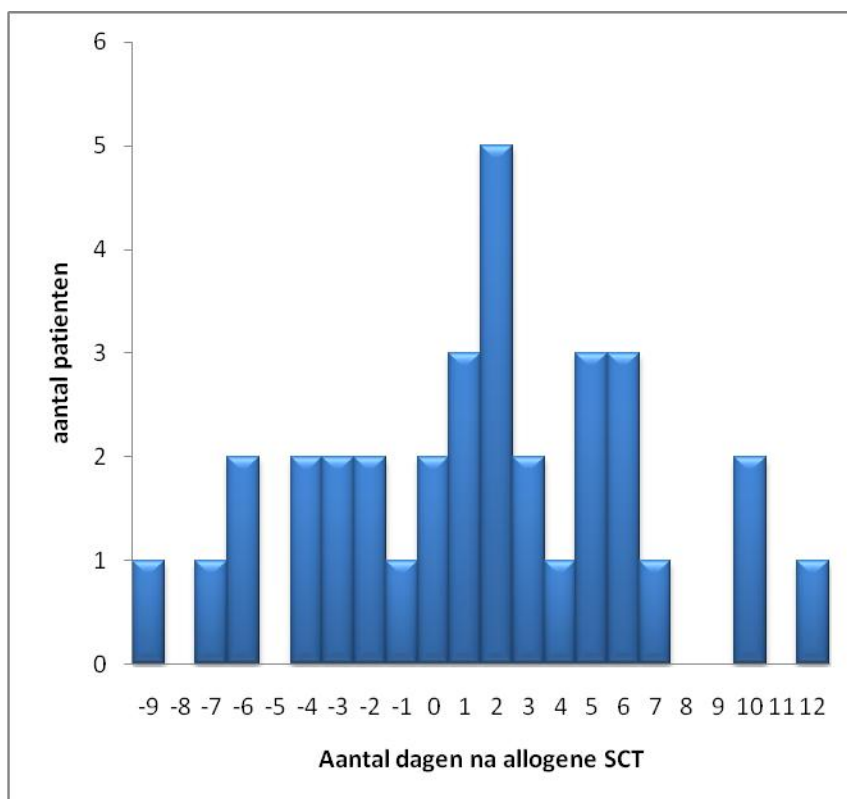


Figuur 2. Tijdstip van het detecteren van koorts in uren (n=92)



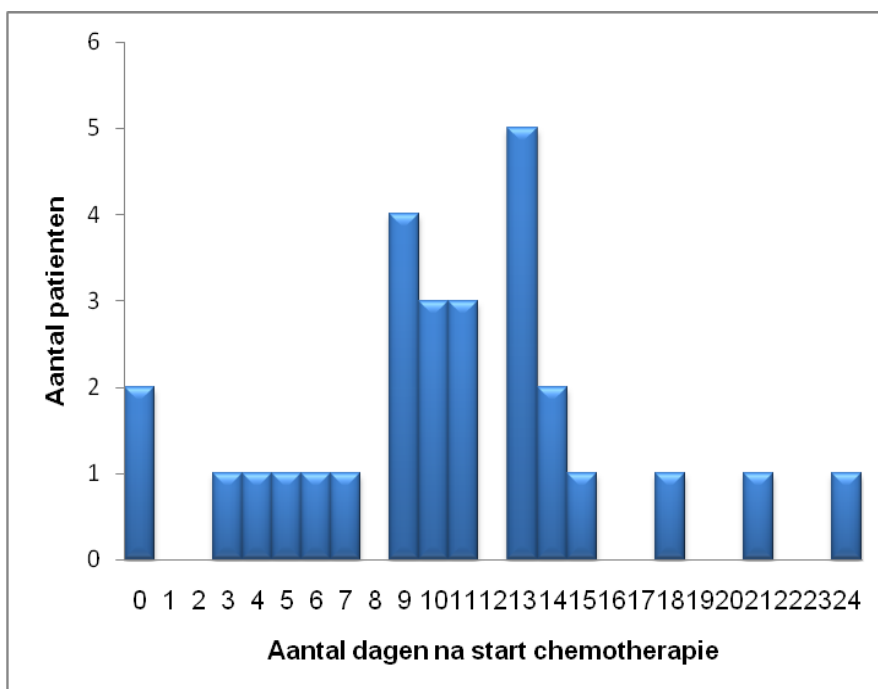
Mean:6,94
Std.Dev:2,488
N:32

Figuur 3. Moment van het detecteren van koorts in dagen bij autologe stamceltransplantatie



Mean:1,41
Std.Dev:5,004
N:34

Figuur 4. Moment van het detecteren van koorts in dagen bij allogene stamceltransplantatie



Mean:10,54
Std.Dev:5,501
N:28

Figuur 5. Moment van het detecteren van koorts in dagen bij chemotherapie

Tabel 2. Spearmans rangcorrelatie (rho) van de vitale functies

	Temp (°C)	Hartslag (aantal/min)	Ademhaling (aantal/min)	Syst.RR (mmHg)	Dia.RR (mmHg)	Sat (%)
Temp						
rho	1,000	0,265 (**)	0,109	0,082	0,050	-0,010
Sig.	.	0,010	0,363	0,431	0,629	0,929
N	94	94	72	94	94	84
Hartslag						
rho		1,000	0,254 (*)	0,111	0,111	-0,090
Sig.		.	0,031	0,286	0,288	0,414
N		94	72	94	94	84
Ademhaling						
rho			1,000	0,220	0,164	-0,246 (*)
Sig.			.	0,063	0,169	0,042
N			72	72	72	69
Syst. RR						
rho				1,000	0,716 (**)	-0,068
Sig.				.	0,000	0,536
N				94	94	84
Dia.RR						
rho					1,000	0,186
Sig.					.	0,090
N					94	84
Sat						
rho						1,000
Sig.						.
N						84

Temp = Temperatuur, Sys.RR= Systolische bloeddruk, Dia.RR = Diastolische bloeddruk, Sat = saturatie, AH = ademhaling.

**Correlatie is significant bij een 0.01 level (2- zijdig)

* Correlatie is significant bij een 0.05 level (2-zijdig)

Tabel 3. Aantal minuten tussen detecteren van koorts en eerste gift antibiotica

Tijd (min)	Aantal patiënten (n=82) (%)
0 - 30	53 (65)
30 - 45	15 (18)
45 - 60	10 (12)
60 >	4 (5)