

Fiebermanagement bei Kindern und Jugendlichen

Versorgung von akut auftretendem Fieber bei ansonsten gesunden Kindern und Jugendlichen im ambulanten Setting

S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

und der/ des

Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. (BVKJ)

Berufsverbandes Kinderkrankenpflege Deutschland e. V. (BEKD)

Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API)

Deutschen Gesellschaft für Ambulante Allgemeine Pädiatrie e. V. (DGAAP)

Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)

Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)

Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVÖGD)

Deutschen Gesellschaft für Öffentliches Gesundheitswesen (DGÖG)

Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie e. V. (DGP)

und der Patientinnen- und Patientenvertretung durch

Patientenorganisation für angeborene Immundefekte e. V. (DSAI)



bvkj.

Berufsverband der
Kinder- und Jugendärzt*innen

BeKD e.V.

DGAAP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR AMBULANTE ALLGEMEINE PÄDIATRIE



GKJR

Gesellschaft für
Kinder- und Jugend-
rheumatologie



ARBEITSGEMEINSCHAFT

PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
PFLEGEWISSENSCHAFT e.V.



BÜNDNIS
Kinder- und
Jugendgesundheit e.V.

Unsere Zukunft. Unsere Verantwortung.



Gesellschaft für
Neuropädiatrie



BVÖGD



Bundesverband der Ärztin
und Ärzte des Öffentlicher
Gesundheitsdienstes e.V.

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21023 gefördert.

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin.

Prof. Dr. med. Tim Niehues (Vorsitzender der Kommission für Leitlinien der DGKJ, Co-Initiator und Co-Autor der vorliegenden Leitlinie) tim.niehues@helios-gesundheit.de

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. David Martin (Leitlinienkoordinator)

Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin
Alfred-Herrhausen-Straße 50, D – 58448 Witten

E-Mail: david.martin@uni-wh.de, Tel: +49 2330 62 4760, Fax: +49 2330 62 3810

Für die Inhalte kann keine Gewähr übernommen werden. Rückmeldungen an die Herausgebenden sind ausdrücklich erwünscht.

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. DGKJ. S3-Leitlinie: Fiebermanagement bei Kindern und Jugendlichen. 1. Auflage 2025. AWMF-Register Nr. 027-074. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-074>.

Die Empfehlungen auf einen Blick

Aufklärung von Bezugspersonen zum Grundverständnis von Fieber:

- Empfehlung 1.2.1.1. Bezugspersonen sollten über Fieber als normale und meistens hilfreiche Abwehrreaktion des Körpers im Umgang mit Krankheitserregern aufgeklärt werden. Ihnen sollten, auch vorsorglich, bspw. anlässlich der ersten Impfung, zusätzlich zur mündlichen Kommunikation schriftliche/multimediale Informationen zum Umgang mit Fieber angeboten werden.

Messung der Körpertemperatur:

- Empfehlung 2.1.1.1. Wenn bei Neugeborenen und Säuglingen eine Messung der Körperkerntemperatur vorgenommen wird, soll diese rektal mit einem Digitalthermometer erfolgen (das Thermometer sollte gleitfähig gemacht werden).
- Empfehlung 2.2.1.1. Bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen gilt die Messung mit einem Infrarot-Trommelfellthermometer in den meisten Fällen als ausreichend genau zur Ermittlung der Körperkerntemperatur.
- Empfehlung 2.2.2.1. Eine Messung der Körpertemperatur mit einem Infrarot-Stirn-/Schläfenthermometer ist ungenauer als die Messung rektal und im Ohr. Sie kann dennoch erwogen werden.
- Empfehlung 2.2.3.1. Alternativ kann bei Jugendlichen eine Messung der Körpertemperatur bei geschlossenem Mund unter der Zunge mit einem Digitalthermometer erfolgen. Diese Messung ist allerdings fehleranfällig und sollte nur bei Jugendlichen durchgeführt werden.
- Empfehlung 2.2.4.1. Eine axilläre Messung mit einem Digitalthermometer soll in keiner Altersklasse zur verlässlichen Messung der Körpertemperatur eingesetzt werden.

Bewertung von Warnzeichen und Risiken:

- Empfehlung 3.1.1.1. Wenn bei einem Kind nach korrekt durchgeführter Messung Fieber festgestellt wurde, sollte dieses immer im Zusammenhang mit dem Allgemeinzustand, Wohlbefinden, den Warnzeichen sowie der Unsicherheit und Sorge der Bezugspersonen interpretiert werden. Warnzeichen sind insbesondere Bewusstseinsstörungen, Berührungsempfindlichkeit, starke Schmerzen, schrilles Schreien, Hauteinblutungen (nicht-wegdrückbarer Hautausschlag), Austrocknung, sehr schnelles Atmen, Rekapillarierungszeit über 3 Sekunden, sehr blasse, graue oder blaue Haut, ein schwerkrankes Kind oder Fieberdauer länger als 3 Tage.
- Empfehlung 3.3.1.1. Kinder unter 3 Monaten mit einer (rektalen) Temperatur von $\geq 38^\circ\text{C}$ sollen ärztlich sorgfältig hinsichtlich einer schweren bakteriellen Infektion untersucht werden. Fieber kann in dieser Altersgruppe oft fehlen, obwohl eine schwere bakterielle Infektion besteht. Entscheidend ist immer der klinische Befund.

Gibt es einen Schwellenwert, ab dem Fieber gesenkt werden soll?

- Empfehlung 4.2.1.1. Fieber bei einer Infektion ist normalerweise selbstlimitierend. Bei zuvor gesunden fiebernden Kindern und Jugendlichen gibt es keine Indikation, das Fieber aufgrund der Höhe der Temperatur zu senken.
- Empfehlung 4.2.1.2. Fiebersenkende Medikamente sollen nicht mit dem alleinigen Ziel verwendet werden, die Körperkerntemperatur zu senken, sondern nur zur Schmerzlinderung und Verbesserung des Befindens. Ibuprofen (ab dem Alter von 3 Monaten) oder Paracetamol können bei Kindern und Jugendlichen, die vom Fieber stark beeinträchtigt sind, zur Anwendung kommen und sollen nur so lange verabreicht werden, wie die Beeinträchtigung anhält.

Häusliches nicht-medikamentöses Fiebermanagement:

- Empfehlung 4.3.1.1. Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen dahingehend beraten werden, dem Kind regelmäßig Flüssigkeit anzubieten; dem Kind bei Appetit leichte Kost anzubieten (es ist zunächst nicht wichtig, dass das Kind isst).
- Empfehlung 4.3.2.1. Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen dahingehend beraten werden, dem Kind ungestörten Schlaf zu ermöglichen. Ruhig schlafende Kinder und Jugendliche mit Fieber sollten nicht für Messungen oder Maßnahmen geweckt werden, brauchen jedoch die wahrnehmbare Nähe einer Bezugsperson.
- Empfehlung 4.3.3.1. Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen wie folgt beraten werden:
 - Im Fieberanstieg sollten Kinder und Jugendliche, wenn sie frieren (kühle Hände und Füße, Schüttelfrost), ihrem Wärmebedarf gemäß versorgt und zugedeckt werden, bis eine für das Kind oder die/den Jugendliche/n angenehme Temperatur erreicht ist.
 - Ist Ihrem Kind zu warm, kann es leichter bedeckt sein.
 - Dem Kind oder dem/der Jugendlichen soll durch liebevolle Zuwendung Ruhe und Sicherheit vermittelt werden
- Empfehlung 4.3.4.1. Kinder und Jugendliche mit Fieber sollten nicht entkleidet und/oder kalten Umgebungstemperaturen ausgesetzt werden. Das Hauptaugenmerk sollte auf dem Wohlbefinden des Kindes oder Jugendlichen liegen.
- Empfehlung 4.3.5.1. Wenn das fiebernde Kind oder der/die Jugendliche warme Hände und Füße hat, d. h. die Wärme nicht zentralisiert ist, aber unter dem Fieber leidet, können durch Bezugspersonen bei Unwohlsein Wadenwickel angewendet werden. Wadenwickel sollten körperwarm sein, um eine Gegenregulation zu vermeiden.

Medikamentöses Fiebermanagement:

Antipyretika:

- Empfehlung 5.4.1.1. Fiebersenkende Medikamente verhindern Fieberkrämpfe nicht und sollen nicht speziell für diesen Zweck eingesetzt werden.
- Empfehlung 5.5.1.1. Auf die prophylaktische Gabe von fiebersenkenden Medikamenten bei Impfungen sollte verzichtet werden¹.
- Empfehlung 5.6.1.1. Eine alternierende Gabe von Ibuprofen und Paracetamol oder eine Medikamentenumstellung kann nach ärztlicher Konsultation in Erwägung gezogen werden, wenn das Kind weiterhin beeinträchtigt ist, bevor die nächste Dosis des gleichen Wirkstoffes möglich und eine korrekte Gabe sichergestellt ist.
- Empfehlung 5.7.1.1. Die empfohlene Einzeldosis soll für Paracetamol (10 bis 15 mg/kg) nicht überschritten werden. Die maximale Einzel- und Tagesdosis pro Alters- und Gewichtsgruppe sollen beachtet werden. Die maximale Einzeldosis (1000 mg) und maximale Tagesdosis (4000 mg für Kinder über 12 Jahre) soll nicht überschritten werden. Abhängig von der Einzeldosis sollen nicht mehr als vier (bei 10 bis 15 mg/kg) bis sechs Dosen (bei 10 mg/kg) pro Tag gegeben werden.
- Empfehlung 5.7.1.2. Die empfohlene Einzeldosis soll für Ibuprofen (7 bis 10 mg/kg/Dosis) nicht überschritten werden. Die maximale Einzel- und Tagesdosis pro Alters- und Gewichtsgruppe sollen beachtet werden. Die maximale Einzeldosis für Kinder über 12 Jahre soll höchstens 600 mg Ibuprofen betragen. Die maximale Tagesdosis (40 mg/kg oder 2400 mg) soll nicht überschritten werden. Es sollen nicht mehr als vier Dosen pro Tag gegeben werden.
- Empfehlung 5.8.1.1. Metamizol kann bei stark beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen nach unzureichendem Ansprechen auf Ibuprofen oder Paracetamol verabreicht werden (10 bis 15 mg/kg bis viermal pro Tag).
- Empfehlung 5.10.1.1. Das Ansprechen auf Antipyretika korreliert nicht mit der Schwere oder Ätiologie von Infektionskrankheiten (viral oder bakteriell) und sollte deshalb nicht zu dieser Unterscheidung eingesetzt werden.

¹ Die STIKO Empfehlung vom 18.01.2024 zur prophylaktischen Gabe von Paracetamol bei der Meningokokken-B Impfung erschien nach den Konsenstreffen der vorliegenden Leitlinie. Für weitere Informationen verweisen wir auf die aktuellen STIKO-Empfehlungen, sowie, im Sinne der evidenzbasierten Medizin, auf die wissenschaftliche Literatur und die Erfahrung aus der Praxis.

Antibiotika:

- Empfehlung 6.1.1.1. Bei Kindern und Jugendlichen mit Fieber sollen Antibiotika restriktiv, rational und leitlinienkonform verordnet werden. Fieber an sich ist keine Indikation für ein Antibiotikum. Die meisten Infektionskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen werden nicht durch Bakterien verursacht. Virale Infektionen und einige bakterielle Infektionen bedürfen keiner Antibiotikatherapie. In diesen Fällen hat die Gabe von Antibiotika keinen Nutzen und kann schaden (Nebenwirkungen, Beeinträchtigung des Mikrobioms, Umweltbelastung, Antibiotikaresistenzen).

Zeit für Rekonvaleszenz:

- Empfehlung 7.1.1.1. Bezugspersonen sollen dahingehend beraten werden, für eine ausreichend lange Genesung zu sorgen – dies bedeutet für Kinder und Jugendliche, mindestens einen Tag fit und fieberfrei zu sein, bevor sie wieder den Kindergarten oder die Schule besuchen.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| HERAUSGEBENDE | 2 |
| DIE EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK | 3 |
| GELTUNGSBEREICH UND ZWECK | 11 |
| ZIELSETZUNG | 11 |
| VERSORGUNGSBEREICH | 11 |
| ZIELGRUPPE | 11 |
| ADRESSATEN | 11 |
| VERWANDTE AWMF-LEITLINIEN | 11 |
| 1. DEFINITION VON FIEBER | 12 |
| 1.1. HYPERPYREXIE | 12 |
| 1.2. AUFKLÄRUNG VON BEZUGSPERSONEN ZUM GRUNDVERSTÄNDNIS VON FIEBER | 13 |
| 1.2.1.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: AUFKLÄRUNG VON BEZUGSPERSONEN | 14 |
| 2. MESSUNG DER KÖRPERTEMPERATUR | 14 |
| 2.1. TEMPERATURMESSUNG BEI NEUGEBORENEEN UND SÄUGLINGEN | 14 |
| 2.1.1.1. EVIDENZBASIERTER EMPFEHLUNG: REKTALE MESSUNG | 15 |
| 2.2. TEMPERATURMESSUNG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN | 15 |
| 2.2.1. TEMPERATURMESSUNG MIT DEM TROMMELFELLTHERMOMETER IM VERGLEICH ZUR REKTALEN MESSUNG | 16 |
| 2.2.1.1. EVIDENZBASIERTES STATEMENT: INFRAROT-TROMMELFELLTHERMOMETER | 17 |
| 2.2.2. TEMPERATURMESSUNG MIT DEM STIRN-/SCHLÄFENTHERMOMETER IM VERGLEICH ZUR REKTALEN MESSUNG UND DEM TROMMELFELLTHERMOMETER | 17 |
| 2.2.2.1. EVIDENZBASIERTES STATEMENT: INFRAROT-STIRN-/SCHLÄFENTHERMOMETER | 18 |
| 2.2.3. ORALE TEMPERATURMESSUNG MIT EINEM DIGITALTHERMOMETER IM VERGLEICH ZUR REKTALEN MESSUNG | 18 |
| 2.2.3.1. EVIDENZBASIERTES STATEMENT: ORALE MESSUNG | 19 |
| 2.2.4. AXILLÄRE TEMPERATURMESSUNG MIT EINEM DIGITALTHERMOMETER IM VERGLEICH ZUR REKTALEN MESSUNG | 19 |
| 2.2.4.1. EVIDENZBASIERTER EMPFEHLUNG: AXILLÄRE MESSUNG | 21 |
| 3. BEWERTUNG VON WARNZEICHEN UND RISIKEN | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1. KONTEXTUALISIERUNG VON FIEBER UND WARNZEICHEN | 21 |
| 3.1.1.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: FIEBER UND WARNZEICHEN | 22 |
| 3.2. RISIKOFAKTOREN FÜR EINE SCHWERE ERKRANKUNG UND AMPELSYSTEM ALS TOOL | 22 |
| 3.2.1. DAS PÄDIATRISCHE DREIECK | 24 |
| 3.2.2. RISIKOVORERKRANKUNGEN | 24 |
| 3.2.3. AUSSCHLUSS PYELONEPHRITIS | 25 |
| 3.2.4. DAS ALTER ALS RISIKOFAKTOR: FRÜHGEBORENE, NEUGEBORENE UND SÄUGLINGE | 25 |
| 3.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALTER, HÖHE DES FIEBERS UND SCHWEREN BAKTERIELLEN INFEKTIONEN | 26 |
| 3.3.1.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: ALTER UND FIEBERHÖHE | 27 |
| 3.4. RISIKOERKRANKUNGEN UND FIEBER | 27 |
| | |
| 4. NICHT-MEDIKAMENTÖSES FIEBERMANAGEMENT | 28 |
| | |
| 4.1. FIEBER SENKEN ODER NICHT? | 28 |
| 4.2. GIBT ES EINEN SCHWELLENWERT, AB DEM FIEBER GESENKT WERDEN SOLL? | 29 |
| 4.2.1.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: FIEBERSENKUNG | 30 |
| 4.2.1.2. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: SCHMERZLINDERUNG | 30 |
| 4.3. HÄUSLICHE FIEBERPHASEN, NICHT-MEDIKAMENTÖSES FIEBERMANAGEMENT, ERNÄHRUNG, BETTRUHE UND BEGLEITUNG | 30 |
| 4.3.1. FLÜSSIGKEITS- UND NAHRUNGSZUFUHR | 31 |
| 4.3.1.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: FLÜSSIGKEITS- UND NAHRUNGSZUFUHR | 31 |
| 4.3.2. SCHLAF UND BETTRUHE | 31 |
| 4.3.2.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: SCHLAF | 32 |
| 4.3.3. WÄRME UND PFLEGERISCHE MAßNAHMEN | 32 |
| 4.3.3.1. KONSENSBASIERTER EMPFEHLUNG: WÄRME UND PFLEGERISCHE MAßNAHMEN | 33 |
| 4.3.4. ENTKLEIDEN UND UMGEBUNGSTEMPERATUR | 33 |
| 4.3.4.1. EVIDENZBASIERTER EMPFEHLUNG: ENTKLEIDEN UND UMGEBUNGSTEMPERATUR | 34 |
| 4.3.5. ÄUßERE ANWENDUNGEN | 34 |
| 4.3.5.1. KONSENSBASIERTES STATEMENT: WADENWICKEL | 35 |
| | |
| 5. ANTIPYRETIKA | 36 |
| | |
| 5.1. WIRKMECHANISMUS UND WIRKUNG | 36 |
| 5.2. EINFLUSS VON ANTIPYRETIKA AUF DEN VERLAUF VON ERKRANKUNGEN | 36 |
| 5.3. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN | 37 |

| | |
|---|------------------|
| 5.4. ANTIPYRETIKA ZUR FIEBERKRAMPPROPHYLAXE? | 39 |
| 5.4.1.1. EVIDENZBASIERTE EMPFEHLUNG: FIEBERKRÄMPFE | 40 |
| 5.5. ANTIPYRETIKA BEI ODER NACH IMPFUNGEN? | 41 |
| 5.5.1.1. EVIDENZBASIERTE EMPFEHLUNG: IMPFUNGEN | 43 |
| 5.6. ALTERNIEREND, KOMBINIERT ODER MONOTHERAPIE? | 43 |
| 5.6.1.1. EVIDENZBASIERTE EMPFEHLUNG: ALTERNIERENDE GABE | 47 |
| 5.7. DOSIERUNG VON PARACETAMOL UND IBUPROFEN | 47 |
| 5.7.1. PARACETAMOL | 47 |
| 5.7.1.1. EVIDENZBASIERTE EMPFEHLUNG: PARACETAMOL | 49 |
| 5.7.2. IBUPROFEN | 49 |
| 5.7.2.1. EVIDENZBASIERTE EMPFEHLUNG: IBUPROFEN | 50 |
| 5.8. METAMIZOL | 50 |
| 5.8.1.1. EVIDENZBASIERTES STATEMENT: METAMIZOL | 51 |
| 5.9. ACETYLSALICYLSÄURE | 51 |
| 5.10. EINSATZ VON ANTIPYRETIKA ZUR BEURTEILUNG DER ERKRANKUNGSSCHWERE? | 52 |
| 5.10.1.1. KONSENSBASIERTE EMPFEHLUNG: ANTIPYRETIKA UND ERKRANKUNGSSCHWERE | 52 |
| <u>6. ANTIBIOTIKA</u> | <u>52</u> |
| 6.1. INDIKATION | 52 |
| 6.1.1.1. KONSENSBASIERTE EMPFEHLUNG: ANTIBIOTIKA | 53 |
| 6.2. FIEBERVERLAUF ALS ERFOLGSKRITERIUM EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE | 53 |
| <u>7. ZEIT FÜR REKONVALESCENZ</u> | <u>53</u> |
| 7.1.1.1. KONSENSBASIERTE EMPFEHLUNG: REKONVALESCENZ | 54 |
| <u>8. WEITERFÜHRENDE FORSCHUNGSFRAGEN ZUM THEMA FIEBERMANAGEMENT</u> | <u>54</u> |
| <u>9. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE</u> | <u>56</u> |
| 9.1. LEITLINIENKOORDINATION/ ANSPRECHPARTNER:IN | 56 |
| 9.2. BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN | 56 |
| 9.3. PATIENT:INNEN-/BÜRGER:INNENBETEILIGUNG | 58 |
| 9.4. METHODISCHE BEGLEITUNG | 58 |
| 9.5. METHODISCHE GRUNDLAGEN | 58 |

| | | |
|-------------------|--|------------------|
| 9.6. | KRITISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ | 59 |
| 9.7. | STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG UND FESTSTELLUNG DER KONSENSSTÄRKE | 59 |
| 9.8. | EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTLEGUNG DES EMPFEHLUNGSGRADES | 60 |
| <u>10.</u> | <u>REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT</u> | <u>60</u> |
| 10.1. | FINANZIERUNG DER LEITLINIE | 60 |
| 10.2. | DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN | 61 |
| 10.3. | EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG | 61 |
| 10.4. | DANKSAGUNGEN | 61 |
| <u>11.</u> | <u>GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN</u> | <u>62</u> |
| <u>12.</u> | <u>VERWENDETE ABKÜRZUNGEN</u> | <u>62</u> |
| <u>13.</u> | <u>TABELLENVERZEICHNIS</u> | <u>64</u> |
| <u>14.</u> | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | <u>65</u> |
| <u>15.</u> | <u>ANHÄNGE</u> | <u>92</u> |
| 15.1. | PÄDIATRISCHES DREIECK | 92 |
| 15.2. | LEITLINIENREPORT MIT EVIDENZTABELLEN | 92 |

Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung

Diese Leitlinie soll Handlungsempfehlungen hinsichtlich der Methoden zur Erkennung von Fieber und einhergehenden schwerwiegenden Erkrankungen, der Fiebermessung und zum Umgang mit infektionsbedingtem Fieber bei Kindern und Jugendlichen geben. Die Leitlinie fokussiert sich auf akut auftretendes Fieber bei ansonsten gesunden Kindern im ambulanten Setting. Sie richtet sich nicht an die Versorgung von Kindern in Spezialambulanzen oder im stationären Setting, und nicht auf persistierendes Fieber, wiederholtes Fieber, periodisches Fieber oder Fieber im Rahmen definierter, diagnostizierter Grunderkrankungen und deren spezifischen Therapien.

Die Leitlinie zielt darauf ab, ein evidenzbasiertes, sicheres und aktuelles Fiebermanagement zu vermitteln. Sie fasst das Wissen aus der klinischen Forschung sowie von Vertreterinnen und Vertretern der Fachgesellschaften zusammen, unter Einbezug der Eltern, Patientinnen und Patienten, um Entscheidungen zu unterstützen. Die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen müssen jedoch immer dem Individuum und der Situation angepasst sein und können daher, vor allem im stationären Bereich und bei Kindern mit besonderen Erkrankungen, auch von diesen Empfehlungen abweichen. Sollten die Leitlinienempfehlungen und klinischen Handlungen jedoch regelhaft nicht übereinstimmen, sollten die klinische Entscheidungsgrundlage oder aber die Leitlinienempfehlungen kritisch reflektiert werden.

Versorgungsbereich

- Diagnostik/ Therapie/ Vorsorge
- ambulant
- primärärztliche/ pädiatrische Versorgung

Zielgruppe

Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren

Adressaten

Diese Leitlinie ist primär für Ärztinnen und Ärzte geschrieben worden. Da solche Leitlinien auch von anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die an der Behandlung und Pflege von Kindern und Jugendlichen mit Fieber beteiligt sind, gelesen werden, sind sie auch mitbedacht worden. Eine laienverständliche Version für Bezugspersonen (d.h. jede sich um den kranken Menschen kümmernde Person) ist ebenso verfügbar.

Verwandte AWMF-Leitlinien

- Ohrenschmerzen (Registernummer 053 – 009)
- Halsschmerzen (Registernummer 053 – 010)
- Thermische Verletzungen im Kindesalter (Registernummer 006 – 128)

- Rhinosinusitis (Registernummer 017 – 049)
- Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) (Registernummer 048 – 013)
- Fieberkrämpfe im Kindesalter (Registernummer 022 – 005)
- Fieber unklarer Genese (Registernummer 027 – 053)
- Kawasaki-Syndrom (Registernummer 185 – 003)
- Onkologische Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation, Diagnostik und Therapie bei Kindern (Registernummer 048 – 014)
- Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten (Registernummer 112 – 001)
- S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ – Version 1.12.2018 (Registernummer 048/15)
- S2k-Leitlinie Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (Registernummer 024/008)
- Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode (Registernummer 024/025)

1. Definition von Fieber

In der internationalen Literatur gibt es Unterschiede, ab welcher Körpertemperatur Fieber definiert wird (Mackowiak et al., 2021). In Deutschland wird Fieber üblicherweise als zentrale Körpertemperatur von $\geq 38,5$ °C definiert. Bei Kindern unter 3 Monaten gilt bereits eine Temperatur von $\geq 38,0$ °C als Fieber (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen, 2021; Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2022; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., 2018). Diese Definitionen werden in der vorliegenden Leitlinie verwendet. Die Körpertemperatur folgt einer endogenen tageszeitlichen Rhythmik und wird auch von äußeren Einflüssen wie Stress, Bewegung und Umgebungstemperatur beeinflusst. Fieber wird als evolutionär hochkonservierte Abwehrreaktion des Körpers verstanden (Appenheimer et al., 2005; Evans et al., 2015; Jiang et al., 2000; Kluger et al., 1975; Miyamoto et al., 1995) (s. Kapitel 4.1.).

1.1. Hyperpyrexie

Manche englischsprachige Texte sprechen auch im Zusammenhang mit hohem Fieber (je nach Quelle ab 40 °C bis ab 41,5 °C) von „Hyperpyrexie“ (Rosenfeld-Yehoshua et al., 2018; Stanley et al., 2005). Aus Sicht der Leitliniengruppe gibt es bei infektiösem Fieber keine pathophysiologische Grundlage für die Verwendung des Begriffes Hyperpyrexie ab einer bestimmten Temperatur. Daher wird dieser Begriff in dieser Leitlinie nicht verwendet.

1.2. Aufklärung von Bezugspersonen zum Grundverständnis von Fieber

Elternumfragen zeigen, dass Bezugspersonen im Allgemeinen schlecht über Fieber und den Umgang mit Fieber informiert sind und häufig auf Fieber mit Unsicherheit, Angst und Sorge reagieren (Castellano et al., 2020; Hiller et al., 2019; Möhler et al., 2022; Vicens-Blanes et al., 2022). Diese Sorge der Bezugspersonen korreliert umgekehrt mit deren Wissen über Fieber und wird durch Konsultation einer niedergelassenen Kinderärztin oder eines Kinderarztes reduziert, und zwar umso besser, je früher die Konsultation bei einem Infekt stattfindet (Chapron et al., 2018).

Präventive Informationsangebote wie Gespräche und Informationsmaterialien können aufklären und Bezugspersonen mehr Sicherheit im Umgang mit Fieber geben (Gwiasda et al., 2022; Möhler et al., 2022). Ein digitales oder analoges Fiebertagebuch zur Dokumentation und Aufklärung von Fieber bei Kindern und Jugendlichen kann die Verschreibung von Medikamenten inklusive Antibiotika reduzieren und die Selbstständigkeit von Bezugspersonen im Umgang mit ähnlichen Situationen erhöhen (de Bont et al., 2018). Wichtige Voraussetzungen für das eigenständige Handeln bei fieberhaften Erkrankungen sind das Wissen über Warnzeichen (s. Kapitel 3) sowie die Kenntnis von Anlaufstellen, die beim Auftreten von Warnzeichen aufgesucht werden können und als Sicherheitsnetz dienen.

Die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte FeverApp ist so konzipiert, dass die Bezugspersonen beim Dokumentieren lernen, das Kind zu beobachten und Warnsymptome zu erkennen (Martin et al., 2020). Laienverständliche Informationen über Fieber bietet auch die Laienversion der Leitlinie und die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2022).

1.2.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Aufklärung von Bezugspersonen

| 1.2.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|---|--------------|
| EK | <p>Bezugspersonen sollten über Fieber als normale und meistens hilfreiche Abwehrreaktion des Körpers im Umgang mit Krankheitserregern aufgeklärt werden.</p> <p>Ihnen sollten, auch vorsorglich, bspw. anlässlich der ersten Impfung, zusätzlich zur mündlichen Kommunikation schriftliche/multimediale Informationen zum Umgang mit Fieber angeboten werden.</p> | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

2. Messung der Körpertemperatur

Es gibt verschiedene Methoden zur Messung der Körpertemperatur. Bei der digitalen Messung wird ein elektronisch betriebenes Körpertemperatur-Thermometer wie beispielsweise ein Infrarot-Thermometer zur Messung der Gesamtwärme von Trommelfell und Gehörgang (Trommelfellthermometer), ein Stirn-/Schläfenthermometer (tympanal) oder ein Digitalthermometer zur rektalen, oralen oder dermalen Messung verwendet. Die analoge oder klassische Messung erfolgte früher mit einem Quecksilber-Thermometer. Heute ist dieses mit Gallium, Indium und Zinn gefüllt. Periphere Methoden messen im Trommelfell, an der Stirn oder Schläfe, oral sowie axillär. Zu den zentralen Messmethoden werden ein Lungenarterien- oder Blasenkatheter und die Messung über die Speiseröhre gezählt. Die rektale Messung als bisheriger Goldstandard für nicht-invasive Methoden und die Messung im Ohr kommen den zentralen Messmethoden nahe, sind aber weniger verlässlich.

2.1. Temperaturmessung bei Neugeborenen und Säuglingen

PICO-Frage: Gibt es eine Messmethode oder Thermometrie zur Bestimmung der Körpertemperatur bzw. von Fieber (I) bei Neugeborenen und Säuglingen (P) welche in ihrer diagnostischen Genauigkeit (O) der rektalen Messung (C) überlegen oder vergleichbar ist?

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Fiebermessmethoden zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen liegen insgesamt zwei Metaanalysen vor, die auch ältere Kinder und Erwachsene untersuchten (Pecoraro et al., 2021; Zhen et al., 2015). Beide zeigten eine geringe Sensitivität für die Messung mit dem Infrarot-Trommelfellthermometer im Vergleich zur rektalen Messung (70 %, 95 % CI = 0,68 bis 0,72) (Zhen et al., 2015) bzw. (77 %, 95 % CI = 0,60 bis 0,88) (Pecoraro et al., 2021).

Darüber hinaus zeigte eine Studie von Niven et al. (2015), dass die Messung in der Achselhöhle, im Ohr, im Mund oder an der Stirn im Vergleich zu den Referenzmethoden:

rektale Messung, Messung durch Lungenarterien- oder Blasenkatheter und Messung in der Speiseröhre, tendenziell niedrigere Temperaturen anzeigen. Die mittlere absolute Abweichung ohne Temperaturgrenze zwischen den Indexmessmethoden und den Referenzmethoden betrug $-0,26\text{ °C}$ (95 % limits of agreement (LOA) = $-0,97\text{ °C}$ bis $0,46\text{ °C}$). Bei einer Temperaturgrenze von $\geq 38\text{ °C}$ betrug die gepoolte mittlere Temperaturdifferenz bei Kindern $-0,53\text{ °C}$ (95 % LOA = $-1,49\text{ °C}$ bis $0,43\text{ °C}$) (Niven et al., 2015).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „diagnostische Genauigkeit“ der Körpertemperaturmessung bei Neugeborenen und Säuglingen in der Achselhöhle, im Ohr, Mund oder an der Stirn wird als niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.1.1.). Demzufolge kann der wahre Effekt relevant verschieden von dem Effektschätzer (Sensitivität) in den vorgestellten Studien sein.

2.1.1.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Rektale Messung

| 2.1.1.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|--|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↑↑ | Wenn bei Neugeborenen und Säuglingen eine Messung der Körperkerntemperatur vorgenommen wird, soll diese rektal mit einem Digitalthermometer erfolgen (das Thermometer sollte gleitfähig gemacht werden). | |
| Evidenz für: Sensitivität, Spezifität von alternativen Messmethoden im Vergleich zur rektalen Messung | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> (Zhen et al., 2015) PMID: 25104731 (Pecoraro et al., 2021) PMID: 33237494 | |
| Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

2.2. Temperaturmessung bei Kindern und Jugendlichen

Die Methoden zur Messung der Körpertemperatur variieren in ihrem Aufwand: Bei der Messung im Ohr mittels Trommelfellthermometer oder an der Stirn mittels Stirn-/Schläfenthermometer ist die Zeit der Messung im Vergleich zur rektalen Messung um bis zu 87 % reduziert, da das Kind nicht entkleidet werden muss (Carr et al., 2011). Der Komfort der Patientinnen und Patienten ist ebenfalls höher (Carr et al., 2011). Darüber hinaus liefert die Messung im Ohr oder an der Stirn Ergebnisse innerhalb weniger Sekunden (Hymczak et al., 2021).

2.2.1. Temperaturmessung mit dem Trommelfellthermometer im Vergleich zur rektalen Messung

PICO-Frage: Ist die Bestimmung der Körpertemperatur bzw. von Fieber durch ein Infrarot-Trommelfellthermometer (I) bei Kindern und Jugendlichen (P) mit der diagnostischen Genauigkeit (O) der rektalen Messung (C) vergleichbar?

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit des Trommelfellthermometers im Vergleich zur rektalen Messung liegen drei Metaanalysen vor (Pecoraro et al., 2021; Shi et al., 2020; Zhen et al., 2015).

Pecoraro et al. (2021) schlossen in ihre Metaanalyse insgesamt 46 Studien aus den Jahren 1991 bis 2019 ein. Die diagnostische Genauigkeit der Körpertemperaturmessung in der Achsel, im Ohr, im Mund und an der Stirn im Vergleich zur rektalen Messung wurde bei insgesamt 12.602 Patientinnen und Patienten untersucht. Eine Körpertemperatur von ≥ 38 °C wurde in 19 Studien als Fieber für die Referenzmessung definiert, vier Studien nutzen tiefere und zwei Studien höhere Werte. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten 32 Studien nur Kinder (8.321, 66 %), elf Studien nur Erwachsene (1.856, 15 %) und drei Studien sowohl Kinder als auch Erwachsene (2.425, 19 %). Das Trommelfellthermometer wies eine hohe Spezifität von 98 % (95 % CI = 0,95 bis 0,99), aber eine geringe Sensitivität von 77 % (95 % CI = 0,60 bis 0,88) auf (Pecoraro et al., 2021).

Shi et al. (2020) untersuchten Trommelfellthermometer im Vergleich zu rektalen Digital- oder Quecksilberthermometern und schlossen in ihre Analyse zwölf Studien aus den Jahren 2010 bis 2018 ein. Insgesamt wurden 4.639 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren eingeschlossen. Die höchste diagnostische Güte (AUC 0,97) des Trommelfellthermometers im Vergleich zur rektalen Messung wurde bei einem Cut-off Wert von 37,8 °C identifiziert mit einer gepoolten Sensitivität von 92 % (95 % CI = 0,90 bis 0,94) und einer Spezifität von 91 % (95 % CI = 0,89 bis 0,92) (Shi et al., 2020).

Zhen et al. (2015) untersuchten die diagnostische Genauigkeit des Trommelfellthermometers im Vergleich zu rektalen Digital- oder Quecksilberthermometern. Dabei wurden 31 Studien aus 25 Artikeln aus den Jahren 1989 bis 2014 mit 5.749 Kindern unter 18 Jahren ausgewertet. Diese ergaben eine Sensitivität von 70 % (95 % confidence interval (CI) = 0,68 bis 0,72) und eine Spezifität von 86 % (95 % CI = 0,85 bis 0,88) (Zhen et al., 2015).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Zusammengefasst wird die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Diagnostische Genauigkeit“ der Körpertemperaturmessung des Trommelfellthermometers als moderat bei Kindern im Alter von über einem Jahr und Erwachsenen bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.2.1.). Demzufolge liegt die tatsächliche diagnostische Genauigkeit des Trommelfellthermometers wahrscheinlich nahe der geschätzten Sensitivität und Spezifität der vorgestellten Studien.

2.2.1.1. Evidenzbasiertes Statement: Infrarot-Trommelfellthermometer

| 2.2.1.1. | Evidenzbasiertes Statement | Stand (2024) |
|--|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↔ | Bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen gilt die Messung mit einem Infrarot-Trommelfellthermometer in den meisten Fällen als ausreichend genau zur Ermittlung der Körpertemperatur. | |
| Evidenz für: Sensitivität, Spezifität von Trommelfellthermometern | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Zhen et al., 2015) PMID: 25104731 • (Pecoraro et al., 2021) PMID: 33237494 • (Shi et al., 2020) PMID: 32398036 | |
| moderat ⊕⊕⊕⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

2.2.2. Temperaturmessung mit dem Stirn-/Schläfenthermometer im Vergleich zur rektalen Messung und dem Trommelfellthermometer

PICO-Frage: Ist die Bestimmung der Körpertemperatur bzw. von Fieber durch ein Stirn-/Schläfenthermometer (I) bei Kindern und Jugendlichen (P) mit der diagnostischen Genauigkeit (O) der rektalen Messung oder dem Infrarot-Trommelfellthermometer (C) vergleichbar?

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit des Stirn-/Schläfenthermometers im Vergleich zur rektalen Messung und dem Trommelfellthermometer bei Kindern und Jugendlichen liegen zwei Metaanalysen vor (Aggarwal et al., 2020; Pecoraro et al., 2021).

Aggarwal et al. (2020) analysierten in ihrer Metaanalyse die diagnostische Genauigkeit der Körpertemperaturmessung bei Kindern und Erwachsenen mit dem Stirn-/Schläfenthermometer anhand von 19 Studien, die zwischen 2004 bis 2020 mit insgesamt 12.759 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden. Die eingeschlossenen Studien verwendeten unterschiedliche Referenzmethoden (rektale, orale, axilläre Messung oder Trommelfellthermometer). Das Stirn-/Schläfenthermometer wies im Vergleich zu den Referenzwerten eine gepoolte Sensitivität von 81 % (95 % CI = 0,66 bis 0,90) und eine Spezifität von 92 % (95 % CI = 0,77 bis 0,98) auf (Aggarwal et al., 2020).

Pecoraro et al. (2021) untersuchten die diagnostische Genauigkeit des Stirn-/Schläfenthermometers im Vergleich zur rektalen Messung mit einem Quecksilberthermometer. Die Ergebnisse zeigten eine Spezifität von 96 % (95 % CI = 0,92 bis 0,98) und eine Sensitivität von 76 % (95 % CI = 0,65 bis 0,84) für das Stirn-/Schläfenthermometer. Die durchschnittliche Temperaturabweichung zwischen Stirn-/Schläfenthermometer und Trommelfellthermometer im Vergleich zur rektalen Messung war minimal und statistisch nicht signifikant (Trommelfellthermometer: MD = - 0,22 °C,

95 % CI = - 0,49 bis 0,04; Stirn-/Schläfenthermometer: MD = - 0,19 °C, 95 % CI = - 0,54 bis 0,15) (Pecoraro et al., 2021).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Diagnostische Genauigkeit“ des Stirn-/Schläfenthermometers wird als sehr niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.2.2.). Demzufolge ist die tatsächliche diagnostische Genauigkeit des Stirn-/Schläfenthermometers wahrscheinlich relevant verschieden von der geschätzten Sensitivität und Spezifität aus den vorgestellten Studien.

2.2.2.1. Evidenzbasiertes Statement: Infrarot-Stirn-/Schläfenthermometer

| 2.2.2.1. | Evidenzbasiertes Statement | Stand (2024) |
|--|---|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↔ | Eine Messung der Körpertemperatur mit einem Infrarot-Stirn-/Schläfenthermometer ist ungenauer als die Messung rektal und im Ohr. Sie kann dennoch erwogen werden. | |
| Evidenz für: Sensitivität, Spezifität des Stirn-/Schläfenthermometers | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Pecoraro et al., 2021) PMID: 33237494 • (Aggarwal et al., 2020) PMID: 33043363 | |
| sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

2.2.3. Orale Temperaturmessung mit einem Digitalthermometer im Vergleich zur rektalen Messung

PICO-Frage: Ist die Bestimmung der Körpertemperatur bzw. von Fieber durch die orale Messung mit einem Digitalthermometer (I) bei Kindern und Jugendlichen (P) mit der diagnostischen Genauigkeit (O) der rektalen Messung (C) vergleichbar?

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der oralen im Vergleich zur rektalen Körpertemperaturmessung von Kindern und Jugendlichen liegen zwei Metaanalysen vor (Niven et al., 2015; Pecoraro et al., 2021).

Niven et al. (2015) untersuchten die diagnostische Genauigkeit von Digital-, Quecksilber- oder Infrarotthermometern zur Messung in der Achsel, im Ohr, im Mund oder an der Stirn und schlossen 75 Studien mit 8.682 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein. 42 der Primärstudien untersuchten Erwachsene (56 %), 32 Kinder (43 %) und eine Primärstudie untersuchte beide Gruppen. Die mittlere Differenz der oralen Messung im Vergleich zur rektalen Messung lag bei 0,05 °C (95 % CI = - 1,46 bis 1,56), die Sensitivität bei 74 % (95 % CI = 0,62 bis 0,84) und die Spezifität bei 86 % (95 % CI = 0,72 bis 0,95) (Niven et al., 2015).

In der Metaanalyse von Pecoraro et al. (2021) wurde die diagnostische Genauigkeit der oralen im Vergleich zur rektalen Temperaturmessung untersucht und ergab eine mittlere Differenz von 0,56 °C (95 % CI = - 1,21 bis 0,08).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Diagnostische Genauigkeit“ der oralen digitalen Temperaturmessung wird als sehr niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.2.3.). Demzufolge ist die tatsächliche diagnostische Genauigkeit der oralen Temperaturmessung mit dem Digitalthermometer wahrscheinlich relevant verschieden von der geschätzten Sensitivität und Spezifität der vorgestellten Studien.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ist die korrekte Anwendung der oralen Messung eher gewährleistet (Niven et al., 2015). Fehlerquellen können das unzureichende Schließen des Mundes sowie heiße oder kalte Flüssigkeits- und/ oder Nahrungsaufnahme vor der Messung sein. Die Präferenz der Patientinnen und Patienten für diese Methode ist erfahrungsgemäß sehr hoch.

2.2.3.1. Evidenzbasiertes Statement: Orale Messung

| 2.2.3.1. | Evidenzbasiertes Statement | Stand (2024) |
|---|---|--------------|
| Empfehlungsgrad: ⇔ ↑ | Alternativ zum Trommelfellthermometer kann eine Messung der Körpertemperatur bei geschlossenem Mund unter der Zunge mit einem Digitalthermometer erfolgen. Diese Messung ist allerdings fehleranfällig und sollte nur bei Jugendlichen durchgeführt werden. | |
| Evidenz für: Sensitivität, Spezifität von Stirnthermometern und oraler Messung | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Pecoraro et al., 2021) PMID: 33237494 • (Niven et al., 2015) PMID: 26571241 | |
| sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

2.2.4. Axilläre Temperaturmessung mit einem Digitalthermometer im Vergleich zur rektalen Messung

PICO-Frage: Ist die Bestimmung der Körpertemperatur bzw. von Fieber durch die axilläre Messmethode (I) bei Kindern und Jugendlichen (P) mit der diagnostischen Genauigkeit (O) der rektalen Messmethode (C) vergleichbar?

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der axillären Messung mit dem Digitalthermometer im Vergleich zur rektalen Messung liegen drei Metaanalysen vor (Craig et al., 2000; Niven et al., 2015; Pecoraro et al., 2021).

Craig et al. (2000) untersuchten die diagnostische Genauigkeit der axillären und rektalen Körpertemperaturmessung in insgesamt 20 Studien mit 3.201 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Die mittlere Differenz der axillären Messung im Vergleich zur rektalen Messung betrug in neun Studien 0,85 °C (95 % CI = - 0,19 bis 1,90) für alle Altersklassen (Craig et al., 2000)

Niven et al. (2015) untersuchten die diagnostische Genauigkeit der axillären Körpertemperaturmessung im Vergleich zur rektalen Messung oder Messung durch einen Lungenarterien- oder Blasenkatheter und über die Speiseröhre als Referenz und schlossen 34 Studien aus den Jahren 1989 bis 2009 mit insgesamt 1.102 Kindern und Erwachsenen in die Analyse ein. Auch bei „geübten Nutzern“ war die Sensitivität bei Axillarthermometern niedriger (Sensitivität = 42, 95 % CI = 0,25 bis 0,58) im Vergleich zu den Referenzmethoden (Sensitivität = 0,70 %, 95 % CI = 62 bis 77). Allerdings war die Spezifität des Axillarthermometers (Spezifität = 96 %, 95 % CI = 0,91 bis 0,97) ähnlich der Spezifität der Referenzmethoden (Spezifität = 95 %, 95 % CI = 0,93 bis 0,98) (Niven et al., 2015).

Pecoraro et al. (2021) untersuchten die axilläre Körpertemperaturmessung bei Kindern und Erwachsenen im Vergleich zur rektalen Messung und schlossen in ihre Metaanalyse insgesamt 23 Studien aus den Jahren 1991 bis 2019 ein. Die axilläre Messung mit dem Digitalthermometer war deutlich niedriger als die rektale Messung mit dem Quecksilber-Thermometer (MD = - 0,67 °C, 95 % CI = - 0,98 bis - 0,37) (Pecoraro et al., 2021).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Zusammengefasst wird die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Diagnostische Genauigkeit“ der axillären Körpertemperaturmessung als sehr niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.2.4.). Demzufolge ist die tatsächliche diagnostische Genauigkeit der axillären Temperaturmessung mit dem Digitalthermometer wahrscheinlich relevant verschieden von der geschätzten Sensitivität und Spezifität der vorgestellten Studien.

Die axilläre Messung wird durch Verrutschen, Umgebungstemperaturen, Schwitzen und Verdunstung stark beeinflusst (Hymczak et al., 2021).

2.2.4.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Axilläre Messung

| 2.2.4.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|--|---|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↓↓ | Eine axilläre Messung mit einem Digitalthermometer soll in keiner Altersklasse zur verlässlichen Messung der Körpertemperatur eingesetzt werden. | |
| Evidenz für: Sensitivität, Spezifität von axillärer Messung: | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Craig et al., 2000) PMID: 10784539 • (Pecoraro et al., 2021) PMID: 33237494 • (Niven et al., 2015) PMID: 26571241 | |
| sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

3. Bewertung von Warnzeichen und Risiken**3.1. Kontextualisierung von Fieber und Warnzeichen**

Bezugspersonen von fiebernden Kindern und Jugendlichen konzentrieren sich häufig auf die Temperatur als primären und einzigen Indikator für den Schweregrad der Erkrankung (Castellano et al., 2020; Hiller et al., 2019; Möhler et al., 2022; Vicens-Blanes et al., 2022). Basierend auf der Expert:innenmeinung der Leitliniengruppe ergibt sich der Konsens, dass auf Allgemeinzustand, Wohlbefinden, Bewusstseinsstörungen, Beeinträchtigung, Schmerz und Warnzeichen zu achten ist.

3.1.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Fieber und Warnzeichen

| 3.1.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|--|--------------|
| EK | <p>Wenn bei einem Kind nach korrekt durchgeführter Messung Fieber festgestellt wurde, sollte dieses immer im Zusammenhang mit dem Allgemeinzustand, Wohlbefinden, den Warnzeichen sowie der Unsicherheit und Sorge der Bezugspersonen interpretiert werden.</p> <p>Warnzeichen sind insbesondere Bewusstseinsstörungen, Berührungsempfindlichkeit, starke Schmerzen, schrilles Schreien, Hauteinblutungen (nicht-wegdrückbarer Hautausschlag), Austrocknung, sehr schnelles Atmen, Rekapillarierungszeit über 3 Sekunden, sehr blasse, graue oder blaue Haut, ein schwerkrankes Kind oder Fieberdauer länger als 3 Tage.</p> | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

3.2. Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung und Ampelsystem als Tool

Eine sorgfältige Anamnese, mit Beachtung von Auslandsaufenthalten, Grunderkrankungen, Dauermedikation und Tierkontakten während der letzten Monate und eine detaillierte körperliche Untersuchung erleichtern die Diagnosestellung und therapeutische Weichenstellung (Steinkellner et al., 2020). Bezugspersonen werden sich an eine kürzlich durchgeführte Impfung erinnern, die Auslöser des Fiebers sein kann. Insbesondere Infektionen mit Pneumokokken, Hämophilus oder Meningokokken können bei Kleinkindern zu fieberhaften Erkrankungen führen, die rasch verlaufen und lebensbedrohlich sein können. Eine fehlende Impfung gegen diese Erreger ist daher ein wichtiger Risikofaktor für eine schwere Erkrankung bei fiebernden Kindern. Manche Kinder und Erwachsene können auch auf psychosozialen Stress mit Fieber reagieren (Ishizaki et al., 2022; Kaneda et al., 2009).

Das nachfolgende „Ampelsystem“ basiert auf der evidenzbasierten und praxiserprobten Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Die Leitlinie wurde 2007 in einem umfangreichen Rechercheprozess entwickelt und in den Jahren 2013 bis 2021 aktualisiert (National Institute for Health and Care Excellence, 2021). Das ursprüngliche Ampelsystem für Kinder unter 5 Jahren und die für diese Leitlinie vorgenommenen Anpassungen sind im Leitlinienreport im Kapitel 6 dokumentiert. Mit welcher Wahrscheinlichkeit dieses Ampelsystem voraussagen kann, wann sich ein krankes Kind in einem bedrohlichen Zustand mit der Gefahr bleibender Schäden befindet, wurde bisher nicht validiert.

Tabelle 1: Ampelsystem zur Risikoeinschätzung einer schweren Erkrankung bei fiebernden Kindern und Jugendlichen

| Risikoeinschätzung für eine schwere Erkrankung bei fiebernden Kindern und Jugendlichen Ärztliche Begutachtung ist bei Grün nicht erforderlich, bei Gelb geboten, und bei Rot dringend | | | |
|---|---|--|---|
| Risiko für eine schwere Erkrankung | Grün - Geringes Risiko - 😊 | Gelb - Mittleres Risiko - 😐 | Rot - Hohes Risiko - ☹️ |
| Allgemeinzustand | kaum beeinträchtigt | reduziert | stark reduziert |
| Farbe von Haut, Bindehaut, Lippen, Zunge | normale Farbe | blass/marmoriert | sehr blass/grau/unregelmäßig verfärbt/glänzend/blau |
| Aktivität | <ul style="list-style-type: none"> • lächelt und kommuniziert • spielt • wach oder weckbar • weint normal | reduziert | <ul style="list-style-type: none"> • reagiert nicht oder nicht normal auf Ansprache • wirkt schwer krank • wacht nicht auf oder bleibt nicht wach, wenn geweckt • weint auffällig schwach, schrill oder ohne Unterbrechung |
| Atmung | | <ul style="list-style-type: none"> • Nasenflügel bewegen sich deutlich beim Atmen („Nasenflügeln“) • schnelle Atmung: bis 1 Jahr > 40 Atemzüge/Minute 1-5 Jahre > 30 Atemzüge/Minute 6-18 Jahre > 20 Atemzüge/Minute • Rasselgeräusche beim Atmen • Sauerstoffsättigung ≤ 95 % bei Raumluft | <ul style="list-style-type: none"> • stöhnt beim Atmen • atmet schneller als einmal pro Sekunde (> 60 Atemzüge/Minute) • zieht die Brust beim Atmen stark ein • Sauerstoffsättigung ≤ 90 % bei Raumluft |
| Kreislauf | <ul style="list-style-type: none"> • Haut und Augen erscheinen normal • Schleimhäute feucht | <ul style="list-style-type: none"> • schneller Herzschlag: bis 1 Jahr > 160 Schläge/Minute 1-5 Jahre > 140 Schläge/Minute 6-12 Jahre > 120 Schläge/Minute 13-18 Jahre > 100 Schläge/Minute • Schleimhäute (Innenseite der Lippen) wirken trocken • Säuglinge lassen sich nicht stillen/füttern • uriniert wenig oder gar nicht (trockene Windeln) • Rekapillarisierungszeit ≥ 3 Sek. (die Haut in Brustmitte bleibt mehr als 3 Sekunden weiß, | <ul style="list-style-type: none"> • sehr trockene Lippen und Mund, keine Tränen beim Weinen • eingesunkene Augen • lange kein Wasserlassen • schlaffe Haut (eine bspw. am Handrücken erzeugte Hautfalte bleibt nach dem Loslassen stehen, verminderter Hautturgor) |

| Risikoeinschätzung für eine schwere Erkrankung bei fiebernden Kindern und Jugendlichen Ärztliche Begutachtung ist bei Grün nicht erforderlich, bei Gelb geboten, und bei Rot dringend | | | |
|---|---|---|--|
| Risiko für eine schwere Erkrankung | Grün - Geringes Risiko - 😊 | Gelb - Mittleres Risiko - 😐 | Rot - Hohes Risiko - ☹️ |
| | | nachdem mit dem Finger darauf gedrückt wurde) | |
| Sonstige | keines der gelben oder roten Anzeichen | <ul style="list-style-type: none"> • Fieber seit mehr als 3 Tagen • ein Arm/Bein oder ein Gelenk ist geschwollen • kann einen Arm/ein Bein nicht belasten oder schon es • Schmerzen beim Wasserlassen • starke Bauchschmerzen • Herzbeschwerden • Klopfschmerzen über den Nieren | <ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 3 Monaten und Körperkerntemperatur $\geq 38\text{ °C}$ oder unter $36,5\text{ °C}$ • nicht-wegdrückbarer Ausschlag • die Fontanelle ist auch im Sitzen vorgewölbt und pulsierend • kann den Kopf nicht nach vorne beugen • Krampfanfall • fokale neurologische Zeichen (Bestimmte Bewegungen oder Sinne funktionieren nicht mehr) |

3.2.1. Das Pädiatrische Dreieck

Das Pädiatrische Dreieck (engl. pediatric assessment triangle, kurz PAT; s. Anhang 15.1.) (Dieckmann et al., 2010; Fernández et al., 2017) ist ein einfacher, schneller und leicht zu erlernender Beurteilungsalgorithmus für medizinisches Personal zur Ersteinschätzung. Mit welcher Wahrscheinlichkeit das Pädiatrische Dreieck sicher voraussagen kann, wann sich ein krankes Kind in einem bedrohlichen Zustand mit der Gefahr bleibender Schäden befindet, ist nicht validiert.

3.2.2. Risikovor Erkrankungen

Insbesondere Neugeborene und Kinder mit folgenden Einschränkungen oder Erkrankungen haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine schwere bakterielle Infektion (SBI):

- systemischer Lupus erythematodes sowie autoimmune/autoinflammatorische Erkrankungen
- liegende zentralvenöse Katheter
- ventrikulo-peritonealer Shunt, ventrikulo-atrialer Shunt
- angeborene Herzerkrankungen (bspw. Klappenvitien)
- bösartige Erkrankungen (bspw. Leukämie)
- Harntraktanomalien

- hämatologische Erkrankungen und Einschränkung der Milzfunktion (bspw. bei Sichelzellanämie, Thalassämie), Zustand nach Stammzelltransplantation, anatomische oder funktionelle Asplenie
- erworbene Immundefekte (bspw. bei immunsuppressiver Therapie)
- angeborene Immundefekterkrankungen (bspw. bei Antikörpermangel)

3.2.3. Ausschluss Pyelonephritis

Eine Urinuntersuchung ist sinnvoll bei:

- jedem Säugling jünger als 3 Monate mit Fieber
- jedem Kind mit Fieber unklarer Ätiologie

Wir verweisen auf die AWMF-S2k-Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter – Diagnostik, Therapie und Prophylaxe“ (Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie & Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 2021): „Empfehlung 6.3. Seite 31: Bei einem Säugling oder Kind mit nicht vorhandener Blasenkontrolle kann ein Beutelurin verwendet werden, um bei unauffälligem Befund eine HWI weitgehend auszuschließen.“

Bei Säuglingen kann Urin oft gewonnen werden, indem der Säugling aufrecht hochgehalten wird und leicht über die Haut oberhalb der Symphyse gestrichen wird (Ochoa-Sangrador & Fernández-Rodríguez, 2022).

3.2.4. Das Alter als Risikofaktor: Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge

Beim Auftreten von Fieber herrscht bei Säuglingen in den ersten Monaten (Rosenfeld-Yehoshua et al., 2018) und insbesondere in der ersten Woche (Ladhani et al., 2019) im Vergleich zu älteren Kindern ein höheres Risiko für eine schwere bakterielle Infektion (SBI). Eine Sepsis mit Multiorganversagen oder eine Meningitis können schnell zu bleibenden Schäden führen oder sogar einen tödlichen Verlauf nehmen. Frühgeborene und Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht sind dafür besonders gefährdet (van der Flier, 2021). In seltenen Fällen können schwerwiegende Infektionen auch durch Viren verursacht werden. Die disseminierte Herpesinfektion des Neugeborenen oder eine schwere Enterovirusinfektion, die klinisch einer Sepsis ähnelt, sind hier als Beispiele zu nennen. Bei Neugeborenen und Säuglingen gehen schwere bakterielle Infektionen oft mit wenig spezifischen systemischen Infektionszeichen und Untertemperatur einher. Bei frühgeborenen Kindern gibt es Hinweise darauf, dass der Unterschied zwischen der per Sonde axillär gemessenen zentralen Temperatur im Vergleich zur per Sonde an der Fußsohle gemessenen peripheren Temperatur, prognostisch relevant ist. Dies kann ein Warnzeichen für eine Sepsis oder ein Hinweis für Stress sein (Leante-Castellanos et al., 2017; Ussat et al., 2015).

Die klinische Diagnostik einer Sepsis bei Neugeborenen ist erschwert, da typische Zeichen wie Trinkschwäche, muskuläre Hypotonie, Veränderungen der Hautfarbe und Fieber fehlen können. Um eine schnelle Diagnostik (Blutbild, Differenzialblutbild, CRP, ggf. Urinteststreifen)

durchzuführen, ist bei Verdacht auf eine Neugeboreneninfektion eine umgehende ärztliche Vorstellung notwendig. Je nach klinischem Zustand sind Blut, Urin und Liquor zu kultivieren. Ebenso sollte ggf. eine Stuhlprobe bei Diarrhoe, Bauchschmerzen und/ oder Erbrechen, entnommen werden, um diese auf Enteroviren, Salmonellen, EHEC, u.a. zu testen. Eine empirische, antibiotisch/ antivirale Behandlung ist sorgfältig zu erwägen. Zum Vorgehen (u.a. Erregerdiagnostik) siehe die entsprechenden Leitlinien im AWMF-Online-Register (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen & Medizinischen Fachgesellschaften, 2024) und insbesondere Kapitel 5 "Diagnostic Stewardship - Erregerdiagnostik" des DGPI-Handbuchs (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI et al., 2018a).

3.3. Zusammenhang zwischen Alter, Höhe des Fiebers und schweren bakteriellen Infektionen

PICO-Frage: Ist die Körpertemperatur bzw. Fieber ein Prädiktor (I) für eine schwere bakterielle Infektion (O) bei Kindern und in welcher Altersklasse (P)?

Zur Frage, inwiefern die Fieberhöhe bei Kindern und Jugendlichen ein Indikator für eine schwere bakterielle Infektion (SBI) ist, liegt eine Metaanalyse vor (Rosenfeld-Yehoshua et al., 2018). Vier eingeschlossene Studien zeigten, dass bei Säuglingen unter 3 Monaten ein erhöhtes Risiko für eine schwere bakterielle Infektion besteht, wenn das Fieber über 40 °C beträgt, verglichen mit Fieber unter 40 °C (Chancenverhältnis, Odds Ratio (OR) = 6,24, 95 % CI = 4,40 bis 8,86). Fünf eingeschlossene Studien zeigten in Bezug auf eine SBI bei Fieber über 40 °C eine geringere Risikoerhöhung bei älteren Kindern im Vergleich zu Säuglingen (OR = 1,63, 95 % CI = 1,11 bis 2,40) (Rosenfeld-Yehoshua et al., 2018).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Risiko für eine schwere bakterielle Infektion“ bei Kindern unter 3 Monaten mit Fieber über 40 °C wird als sehr niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.4.1.). Demzufolge ist das tatsächliche Chancenverhältnis für eine SBI bei Kindern unter 3 Monaten mit Fieber wahrscheinlich relevant verschieden von dem geschätzten Chancenverhältnis der vorgestellten Studien.

Dennoch kann Fieber (≥ 38 °C) im Säuglingsalter ein ernstzunehmender Warnhinweis auf eine schwere bakterielle Infektion sein: Je höher das Fieber ist, desto risikobehafteter die Infektion (Dagan et al., 1985; Ladhani et al., 2019). In einer sekundären Analyse, bei der bereits vorhandene Daten einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie verwendet wurden, wurden bei nicht krank erscheinenden Säuglingen (≤ 60 Tagen alt) mit Fieber (> 38 °C) die Höchsttemperaturen (Zuhause oder in der Notfallambulanz) bei Säuglingen mit und ohne invasiver bakterieller Infektion verglichen. Die Mediantemperatur war bei Kindern mit invasiver bakterieller Infektion (38,8 °C; Interquartilsabstand (IQR) 38,4 bis 39,2) höher als bei Kindern ohne invasive bakterielle Infektion (38,4 °C; IQR 38,2 bis 38,9) ($p < 0,001$). Kinder mit einer Temperatur über 39 °C hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine invasive bakterielle Infektion, obwohl die Maximaltemperaturen bei 30,4 % der Kinder mit invasiver bakterieller

Infektion unter 38,5 °C lagen (Michelson et al., 2021). Zu beachten ist, dass eine schwere bakterielle Infektion im Säuglingsalter auch ohne Fieber auftreten kann (Michelson et al., 2021) oder eine Untertemperatur bei Neugeborenen für eine Sepsis sprechen könnte (Delaney et al., 2023). Aus den Daten der Metaanalyse von Rosenfeld-Yehoshua et al. (2018) geht nicht hervor, ob für Kinder im Alter zwischen 3 und 6 Monaten ebenfalls eine Temperaturgrenze definiert werden sollte, ab der ein erhöhtes Risiko für eine schwere bakterielle Infektion besteht.

3.3.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Alter und Fieberhöhe

| 3.3.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|---|---|--------------|
| EK | Kinder unter 3 Monaten mit einer (rektalen) Temperatur von ≥ 38 °C sollen ärztlich sorgfältig hinsichtlich einer schweren bakteriellen Infektion untersucht werden. Fieber kann in dieser Altersgruppe oft fehlen, obwohl eine schwere bakterielle Infektion besteht. Entscheidend ist immer der klinische Befund. | |
| Diese Empfehlung ist konsensbasiert, gestützt durch nur teilweise passende Literatur, sowie Expertenerfahrungen. Evidenz für: Odds Ratio für SBI ab 38 °C | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> (Rosenfeld-Yehoshua et al., 2018) PMID: 29387980 | |
| sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

3.4. Risikoerkrankungen und Fieber

Bei bestimmten Risikoerkrankungen besteht eine höhere Prävalenz für Fieber. Solche Risikoerkrankungen sind häufig nicht bekannt, gehen aber mit einem erhöhten Risiko einher. Es ist wichtig diese Erkrankungen zu kennen, auszuschließen oder frühzeitig zu erkennen.

Rezidivierendes Fieber ohne Hinweis auf eine Infektion ist ein Hauptmerkmal bei periodischen Fiebersyndromen (Lierl, 2007). Für die typischen Merkmale einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde das Akronym „GARFIELD“ (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) in der S2k-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts

(PID)“ eingeführt (Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V., 2017).² Persistierendes Fieber ist ein sehr häufiges Symptom bei hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) (Eichenauer & Böll, 2023). Fieber taucht zudem als ein frühes Symptom bei HLH auf. HLH ist sehr selten, verläuft aber häufig tödlich und stellt sich anfangs häufig als Fieber unbekanntem Ursprungs mit unterschiedlichen klinischen Befunden dar (Palazzi et al., 2003). Auch bei Leukämie kommt Fieber häufig vor. In einer Meta-Analyse, welche 33 Primärstudien analysierte, hatten 53 % der untersuchten Kinder mit einer Leukämie-Diagnose Fieber (Clarke et al., 2016).

Bei Fieber unbekannter Ursache (Fever of Unknown Origin; rektale Temperatur > 38,5 °C für mehr als 10 Tage) verweist die Leitliniengruppe auf das Kapitel 37 "Fieber unklarer Ursache" (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI et al., 2018b) und das Kapitel 38 "Fieber ohne Fokus beim Säugling und Kleinkind" (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI et al., 2018c) des DGPI-Handbuchs sowie auf die Monatsschrift Kinderheilkunde (Huppertz, 2021).

4. Nicht-medikamentöses Fiebermanagement

4.1. Fieber senken oder nicht?

Fieber im Rahmen einer Infektion wird durch das Immunsystem als Reaktion auf Antigene wie Viren- und Bakterienbestandteile induziert und beeinflusst auf komplexe Weise die Abwehr von Infekten (Appenheimer et al., 2005; Evans et al., 2015). Im Tiermodell gibt es Hinweise, dass Fieber ein in der Evolution uralter und weit verbreiteter Schutzmechanismus gegen Erreger ist (Jiang et al., 2000; Kluger et al., 1975).

Beim Menschen gibt es nur sehr wenige Studien zu der Fragestellung, ob sich Fieber positiv auf den Verlauf einer Infektion auswirkt (Graham et al., 1990; Peters et al., 2019; Plaisance et al., 2000; Schulman et al., 2005; Stanley et al., 1975). In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirkung der medikamentösen Antipyrese auf die Infektionsrate und Mortalität untersucht (Schulman et al., 2005). Es wurden 82 erwachsene Traumapatientinnen und -patienten der unfallchirurgischen Intensivstation eingeschlossen. In die Gruppe mit „aggressiver Fiebersenkung“ wurden 44 Patientinnen und Patienten randomisiert und bekamen bei > 38,5 °C Paracetamol (Acetaminophen, 650 mg, alle sechs Stunden) und ab > 39,5 °C zusätzlich eine Kühldecke. In die Gruppe mit „permissiver Fiebersenkung“ wurden 38 Patientinnen und Patienten randomisiert und bekamen eine Behandlung mit Paracetamol und Kühldecke erst ab > 40 °C, bis die Temperatur wieder < 40 °C erreichte. Es wurden 131 Infektionen in der Gruppe mit „aggressiver Fiebersenkung“ und 85 Infektionen in der zweiten Gruppe beobachtet (4 ± 6 vs. 3 ± 2 Infektionen pro

² Die Neuauflage der S2k-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ wurde als eine S3-Leitlinie im AWMF-Leitlinienregister angemeldet und fertig gestellt. Sie ist derzeit im Begutachtungsverfahren bei den Vorständen der Fachgesellschaften.

Person, $p = 0,26$). Außerdem gab es sieben Todesfälle in der ersten Gruppe und nur einen Todesfall in der zweiten Gruppe ($p = 0,06$ nach dem exakten Test nach Fisher). Aufgrund dieses Mortalitätsunterschiedes und der ethischen Bedenken der Nachteile der „aggressiven Fiebersenkung“ wurde die Studie nach der ersten Zwischenanalyse eingestellt (Schulman et al., 2005).

Eine multizentrische randomisiert kontrollierte Pilotstudie untersuchte Unterschiede einer permissiven Behandlung (fiebersenkende Maßnahmen ab $\geq 39,5$ °C) und einer aggressiven Behandlung (fiebersenkende Maßnahmen ab $\geq 37,5$ °C) auf der pädiatrischen Intensivstation. 87 Notfallpatientinnen und -patienten im Alter zwischen 28 Tagen und 16 Jahren mit Beatmungshilfe und ergänzendem Sauerstoff wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mittlere Höchsttemperatur während der ersten 48 Stunden betrug in der Gruppe mit „aggressiver Fiebersenkung“ 38,4 °C (95 % CI = 38,2 bis 38,6) und in der Gruppe mit „permissiver Fiebersenkung“ 38,8 °C (95 % CI = 38,6 bis 39,1). Dies entspricht einer mittleren Differenz von 0,5 °C (95 % CI = 0,2 bis 0,8). In den 48 Stunden nach der Randomisierung haben 98 % (48 von 49) in der ersten Gruppe und 50 % (19 von 38) in der zweiten Gruppe fiebersenkende Maßnahmen erhalten. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer war in beiden Gruppen ähnlich (aggressiv 8,1 Tage; permissiv 7,3 Tage) (Peters et al., 2019). Andere randomisierte Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die eine Schwellentemperatur zur Einleitung antipyretischer Maßnahmen erforschen, wurden nicht identifiziert.

4.2. Gibt es einen Schwellenwert, ab dem Fieber gesenkt werden soll?

Mit Ausnahme seltener genetischer Fiebersyndrome ist Fieber meistens ein Symptom und keine Krankheit (Lachmann, 2017). Unerwünschte Ereignisse im Rahmen einer fiebrigen Erkrankung hängen vielmehr mit der zugrundeliegenden Erkrankung, als mit der Höhe des Temperaturanstiegs zusammen. Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage die besagt, dass Fieber per se schädigend ist (Richardson & Purssell, 2015; Green et al., 2021). Andererseits gibt es auch keine eindeutige Evidenz dafür, dass hohes oder langes fiebern, unter dem das Kind leidet, nützlich ist. Auch das Gehirn ist gegenüber Fieber nicht so empfindlich wie vielfach angenommen (Rzechorzek et al., 2022). Bei Fieber im Rahmen einer Infektion reguliert der Körper die Temperatur offensichtlich so, dass Temperaturen über 42 °C fast nie überschritten werden (Mackowiak & Boulant, 1996).

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 74 internationale Leitlinien hinsichtlich einer Schwellentemperatur für die fiebersenkende Behandlung untersucht. Es konnte kein einheitlicher, physiologisch begründeter Schwellenwert identifiziert werden (Green et al., 2021). Fieber ist bei Infektionen normalerweise, auch bei schnellem Fieberanstieg, selbstlimitierend (Blacklock et al., 2011; Dubnov-Raz et al., 2011; Garcia et al., 2015; Green et al., 2021; Sullivan et al., 2011). Es ist zudem zu berücksichtigen, dass Fieber als Symptom einer (Infektions-) Erkrankung unter Antipyrese unzureichend eingeschätzt werden

kann. Ausnahme für die großzügige Einleitung antipyretischer Maßnahmen sind bestimmte Grunderkrankungen wie Dravet-Syndrom und andere Epilepsiearten (Wirrell, 2016).

4.2.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Fiebersenkung

| 4.2.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|---|--------------|
| EK | Fieber bei einer Infektion ist normalerweise selbstlimitierend. Bei zuvor gesunden fiebernden Kindern und Jugendlichen gibt es keine Indikation, das Fieber aufgrund der Höhe der Temperatur zu senken. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

4.2.1.2. Konsensbasierte Empfehlung: Schmerzlinderung

| 4.2.1.2. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|--|--------------|
| EK | Fiebersenkende Medikamente sollten nicht mit dem alleinigen Ziel verwendet werden, die Körperkerntemperatur bei Fieber zu senken, sondern nur zur Schmerzlinderung und Verbesserung des Befindens. Ibuprofen (ab dem Alter von 3 Monaten) oder Paracetamol können bei Kindern und Jugendlichen, die vom Fieber stark beeinträchtigt sind, zur Anwendung kommen und sollen nur so lange verabreicht werden, wie die Beeinträchtigung anhält. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

4.3. Häusliche Fieberphasen, nicht-medikamentöses Fiebermanagement, Ernährung, Bettruhe und Begleitung

Bei Fieber im Rahmen einer Infektion erhöht der Körper seine Temperatur aktiv und reguliert die Höhe und Dauer der Temperatur. Der Fieberverlauf ist mehrphasig (Müller & Seifert, 1966):

- (1) **Vorlauf (Prodromalphase):** Das Kind hat noch kein Fieber, aber das Befinden und Verhalten sind etwas verändert (leichte Gereiztheit, Rückzugsbedarf, Ungeschicklichkeit etc.).
- (2) **Fieberanstieg (incrementi):** Die innere Solltemperatur steigt an und der Körper reagiert mit Frösteln und Wärmebedarf bis hin zu Schüttelfrost.

(3) **Fieberplateau (fastigium):** Die Körpertemperatur erreicht ihren Höhepunkt und kann mit leichten Schwankungen auf dieser Höhe bleiben.

(4) **Fieberabfall (decrementi):** Die innere Solltemperatur sinkt, was mit Schwitzen einhergehen kann, als Zeichen, dass der Körper eine niedrigere Temperatur anstrebt.

(5) **Genesung (Rekonvaleszenz):** Das Kind hat kein Fieber mehr, ist aber häufig noch etwas antriebslos.

Die Orientierung bezüglich der jeweiligen Fieberphase hilft, passende Maßnahmen im Fiebermanagement zu ergreifen.

4.3.1. Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist wichtig (Black et al., 2003; C. K. King et al., 2003). Kinder dürfen normalerweise über Temperatur und Menge der Flüssigkeit, die getrunken wird, selbst entscheiden. Unter Umständen kann es leichter für den Körper sein, körperwarmer Flüssigkeit aufzunehmen, weil keine Energie aufgewendet werden muss, um die Flüssigkeit zu erwärmen. Eine große Flüssigkeitsaufnahme in kurzer Zeit kann bei manchen Kindern zu Erbrechen führen.

4.3.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr

| 4.3.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|--|--------------|
| EK | Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen dahingehend beraten werden, dem Kind regelmäßig Flüssigkeit anzubieten; dem Kind bei Appetit leichte Kost anzubieten (es ist zunächst nicht wichtig, dass das Kind isst). | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

4.3.2. Schlaf und Bettruhe

Da körperliche Aktivität die Körpertemperatur erhöht, wurde in einer kontrollierten Studie aus dem Jahr 1956 mit fiebrigen Kindern untersucht, ob sich Bettruhe fiebersenkend auswirkt. Es wurde kein Effekt auf die Temperatursenkung durch Bettruhe festgestellt (Gibson, 1956). Die Leitliniengruppe sieht keine Notwendigkeit für eine Empfehlung zu diesem Thema.

Das Fieverhalten bei Kindern ist, auch innerhalb derselben Familie, sehr individuell. Manche Kinder fiebern sofort hoch, andere fiebern kaum. Manche Kinder haben sogenannte Fieberträume mit Halluzinationen (Ames et al., 2013). Die Realität wirkt verzerrt, Traum und Wirklichkeit können miteinander verschwimmen (Schredl & Erlacher, 2020). Gefährlich sind solche Fieberträume vermutlich nicht. Wichtig ist es, dass Bezugspersonen das fiebernde Kind

gut beobachten und lernen, Veränderungen des Kindes einzuschätzen sowie seine Reaktionen und Bedürfnisse wahrzunehmen.

4.3.2.1. Konsensbasierte Empfehlung: Schlaf

| 4.3.2.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|---|--------------|
| EK | Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen dahingehend beraten werden, dem Kind ungestörten Schlaf zu ermöglichen. Ruhig schlafende Kinder und Jugendliche mit Fieber sollten nicht für Messungen oder Maßnahmen geweckt werden, brauchen jedoch die wahrnehmbare Nähe der Bezugspersonen. | |
| | Konsensstärke: 92 % Konsens | |

4.3.3. Wärme und pflegerische Maßnahmen

Ein Scoping-Review untersuchte pflegerische Maßnahmen bei Fieber mit sechs randomisiert kontrollierten Studien (Krafft, Raak, & Martin, 2022). Die methodische Qualität der existierenden Studien ist gering und alle Studien wurden im asiatischen Raum durchgeführt. Eine direkte Übertragbarkeit auf das Setting in Deutschland/Europa ist daher nur sehr begrenzt möglich. Dennoch diskutierte die Leitliniengruppe darüber, ob Kinder und Jugendliche im Stadium incrementi möglicherweise einen erhöhten Wärmebedarf haben und diesbezüglich pflegerisch unterstützt werden sollten. Hierfür gibt es Nachweise aus Tiermodellen (Jiang et al., 2000; Kokolus et al., 2013), aber keine Studien, die Kinder einschließen. Pflegerische Maßnahmen können zugleich als fürsorgliche Zuwendungen aufgefasst werden. Sie haben das Potential, angepasst an den Bedarf des Kindes, das subjektiv empfundene Wohlbefinden des Kindes zu verbessern.

4.3.3.1. Konsensbasierte Empfehlung: Wärme und pflegerische Maßnahmen

| 4.3.3.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|---|--------------|
| EK | <p>Für das häusliche Fiebermanagement sollten Bezugspersonen wie folgt beraten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Fieberanstieg sollten Kinder und Jugendliche, wenn sie frieren (kühle Hände und Füße, Schüttelfrost), ihrem Wärmebedarf gemäß versorgt und zugedeckt werden, bis eine für das Kind oder die/den Jugendliche/n angenehme Temperatur erreicht ist. • Ist dem Kind zu warm, kann es leichter bedeckt sein. • Dem Kind oder dem/der Jugendlichen soll durch liebevolle Zuwendung Ruhe und Sicherheit vermittelt werden. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

4.3.4. Entkleiden und Umgebungstemperatur

PICO-Frage: Kann Entkleiden (I) die Körpertemperatur oder das Wohlbefinden (O) bei Kindern und Jugendlichen mit Fieber (P) im Vergleich zur Standardbehandlung bzw. zu Antipyretika (C) verbessern?

Zu der Fragestellung, welchen Effekt die Kühlung durch leichte Bekleidung oder kalte Umgebungstemperaturen sowie „Sponging“ (Waschungen) auf die Endpunkte „Lebensqualität (Komfort)“ und „Körpertemperatur“ hat, liegen eine prospektive Kohortenstudie und ein systematisches Review vor (Kinmonth et al., 1992; Watts et al., 2003).

Watts et al. (2003) untersuchten den Effekt der Verabreichung von Paracetamol kombiniert mit dem so genannten „Sponging“ im Vergleich zur Monotherapie bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren. Sie schlossen insgesamt zehn Studien in die Analyse ein. Die finale Temperaturreduktion lag in der Gruppe mit Antipyretika zwischen 0,9 und 1,85 °C und in der Gruppe mit Sponging zwischen 0,55 bis 0,75 °C. Beim Vergleich der kombinierten Therapie mit Paracetamol allein lag die finale Temperaturreduktion zwischen 1,3 bis 1,7 °C, vs. 0,9 bis 1,3 °C. Die alleinige Anwendung von Paracetamol war wirksamer als das Sponging. Hingegen erreichte die kombinierte Therapie die größte Temperatursenkung. In Bezug auf die Lebensqualität (Komfort) der Kinder wurde nach dem Sponging häufiger von mittelmäßigem bis schlechtem Komfort berichtet, als nach der Verabreichung von Paracetamol (Watts et al., 2003).

Ergänzend verglich eine prospektive Kohortenstudie an 52 fiebernden Kindern im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren die Effekte vom Entkleiden allein, Entkleiden plus Sponging, Entkleiden plus Paracetamol sowie alle drei Maßnahmen gemeinsam. Das Entkleiden allein führte zur geringsten Temperaturreduzierung (Kinmonth et al., 1992).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Zusammengefasst wird die Gesamtqualität der Evidenz für die Kühlung durch leichte Bekleidung oder Sponging bezogen auf beide Endpunkte „Lebensqualität (Komfort)“ und „Körpertemperatur“ bei Kindern als niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.6.1.). Demzufolge kann der tatsächliche Effekt der Körpertemperatursenkung durch Sponging oder dem Entkleiden verschieden von den geschätzten Werten der vorgestellten Studien sein.

Eine zu starke oder zu schnelle Kühlung kann zudem Schüttelfrost verursachen (Watts et al., 2003). Dies kann wiederum eine Vasokonstriktion mit Anstieg der Körpertemperatur und des Stoffwechsels zur Folge haben (Plaisance & Mackowiak, 2000). Dabei verweisen wir darauf, dass ein ausreichend warm bekleidetes Kind durchaus von frischer kühler Außenluft profitieren kann, insbesondere bei Pseudokrupp. Kulturell bedingt werden Kinder manchmal so warm eingepackt oder gepuckt (enge Wickeltechnik bei Säuglingen), dass sie schwitzen. Schwitzen ist ein Hinweis, dass der Körper weniger Wärme braucht.

4.3.4.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Entkleiden und Umgebungstemperatur

| 4.3.4.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|--|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↓ ↑ | Kinder und Jugendliche mit Fieber sollten nicht entkleidet und / oder kalten Umgebungstemperaturen ausgesetzt werden. Das Hauptaugenmerk sollte auf dem Wohlbefinden des Kindes oder Jugendlichen liegen. | |
| Evidenz für: Temperatursenkung durch Entkleiden | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Watts et al., 2003) PMID: 12588622 • (Kinmonth et al., 1992) PMCID: PMC1883680 | |
| niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

4.3.5. Äußere Anwendungen

Zur Fragestellung, ob kühlende Maßnahmen das Befinden des Kindes verbessern, sind in der Literatur der traditionellen europäischen Medizin Hinweise auf Wasseranwendungen wie Wadenwickel (Raak et al., 2022) und andere Formen der physikalischen Kühlung durch Hydrotherapie (Meremikwu & Oyo-Ita, 2003) zur Behandlung fiebriger Patientinnen und

Patienten zu finden. Ein Wadenwickel besteht aus einem feuchten Innentuch und einem äußeren trockenen Leinen- oder Baumwolltuch. In der wissenschaftlichen Literatur wird von Wassertemperaturen von 28 bis 35 °C berichtet (Raak et al., 2022). Eine Wassertemperatur die etwa gleich der Körperkerntemperatur des Kindes ist vermeidet eine Gegenregulation wie Frösteln, Schüttelfrost etc. (Raak et al., 2022). Kalte Extremitäten stellen eine Kontraindikation für die Anwendung von Wadenwickeln dar, ebenso wie Kreislaufinstabilität (Raak et al., 2022). Die Übersichtsarbeit (Scoping Review) von Raak et al., 2022 schließt insgesamt 45 Artikel ein. Während mehrere Artikel und Studien zur Anwendung von Sponging und anderen Kühlstrategien verfügbar waren, wurde die Anwendung von Wadenwickel nur in einer Minderheit der Artikel gefunden. Zwei dieser Studien wiesen eine geringe Fiebersenkung durch Wadenwickel nach. Insgesamt wurde in der Literatur und in den Studien die physikalische Kühlung meist in Verbindung mit pharmakologischen Antipyretika befürwortet. Die Art der Kühlung, die Temperaturen der Kühlanwendungen, die Dauer der Anwendungen und die Definition von Fieber zeigen heterogene Ansätze der Methoden (Raak et al., 2022).

Die externe Kühlung kann dazu führen, dass die thermoregulatorischen Mechanismen gegenregulieren (Plaisance & Mackowiak, 2000; Polderman & Herold, 2009). Daher ist bei hydrotherapeutischen Behandlungen eine genaue Beobachtung des Hautkolorits, der Vigilanz, des Pulses und des Blutdrucks unerlässlich (Polderman & Herold, 2009; Raak et al., 2022).

Eine Anleitung zur Durchführung von Wadenwickeln stellt die BZgA online zur Verfügung (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2024).

4.3.5.1. Konsensbasiertes Statement: Wadenwickel

| 4.3.5.1. | Konsensbasiertes Statement | Stand (2024) |
|----------|---|--------------|
| EK | Wenn das fiebernde Kind oder der/die Jugendliche warme Hände und Füße hat, d. h. die Wärme nicht zentralisiert ist, aber unter dem Fieber leidet, können durch Bezugspersonen bei Unwohlsein Wadenwickel angewendet werden. Wadenwickel sollten körperwarm sein, um eine Gegenregulation zu vermeiden. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

5. Antipyretika

5.1. Wirkmechanismus und Wirkung

Paracetamol und nicht-steroidale Entzündungshemmer (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) wie Ibuprofen hemmen die Wirkung der Cyclooxygenase-Enzyme, die an der Produktion von Prostaglandinen beteiligt sind. Sie wirken antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch. Auch wird die Produktion von pyrogenen Zytokinen unterdrückt und die Produktion von endogenen entzündungshemmenden Verbindungen gefördert (Graham et al., 2013). Im Gegensatz zu äußerer Kühlung beeinflussen diese die zentralen Mechanismen des Fiebers, d.h. sie senken direkt den erhöhten Sollwert im Steuerungssystem der Körpertemperatur.

Fiebersenkende Medikamente wie Paracetamol und Ibuprofen zeigen eine vergleichbare analgetische Wirksamkeit (Schmerzlinderung) (Perrott et al., 2004; Tan et al., 2020) bei vergleichbarem Sicherheitsprofil als Antipyretikum (Perrott et al., 2004; Tan et al., 2020). Bezogen auf seine antipyretische Wirkung zeigte Ibuprofen (10 mg/kg) hingegen eine stärkere Wirkung als Paracetamol (10 bis 15 mg/kg) nach zwei, vier und sechs Stunden (0,34 °C, 95 % CI = 0,12 bis 0,56; 0,81 °C, 95 % CI = 0,56 bis 1,03 und 0,66 °C, 95 % CI = 0,44 bis 0,87) (Perrott et al., 2004) und nach unter vier sowie nach vier bis 24 Stunden (0,38 °C, 95 % CI = 0,08 bis 0,67 und 0,24 °C, 95 % CI = 0,03 bis 0,45) (Tan et al., 2020). Die Verabreichung von fiebersenkenden Mitteln kann bei Kindern und Jugendlichen zu mehr Aktivität und Wachheit führen. Auch die Nahrungsaufnahme kann gesteigert werden (Kramer et al., 1991). Allerdings ist eine vorübergehende verminderte oder eine auf leichte Kost beschränkte Nahrungsmittelaufnahme nicht bedenklich, sofern das Trinkverhalten ausreichend ist, sondern reduziert die metabolische Belastung (Meessen et al., 2019). Mediatoren der akuten Reaktionsphase des Fiebers unterdrücken zugleich den Appetit.

5.2. Einfluss von Antipyretika auf den Verlauf von Erkrankungen

In den meisten Studien wurde der Einfluss von Antipyretika auf die Fieberhöhe und nicht auf den Endpunkt „Wirkung auf den Verlauf von Infektionserkrankungen“ untersucht. Eine Ausnahme stellt die randomisiert kontrollierte Studie mit 68 Kindern im Alter zwischen 1 und 12 Jahren dar (Doran et al., 1989). Sie untersuchte die Wirkung von Paracetamol im Vergleich zu Placebo bezüglich der Dauer und des Schweregrads von Windpocken. Es wurde unter Paracetamol ein verzögertes Auftreten der kompletten Verkrustung beobachtet. Die Zeit des letzten Auftretens von Blasen bzw. der kompletten Abheilung unterschieden sich jedoch nicht (Doran et al., 1989). Zudem untersuchte die doppel-blinde, randomisierte Studie aus dem Jahr 1997 mit 455 erwachsenen Patientinnen und Patienten den Einfluss von Ibuprofen auf den Verlauf einer Sepsis im Vergleich zu Placebo. Es konnte keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate nach 30 Tagen gefunden werden (Mortalität: 37 % in der Ibuprofengruppe

und 40 % in der Placebogruppe). Die Studie berichtet nicht über die Umgebungstemperatur (Bernard et al., 1997).

Eine post hoc Analyse aus dem Jahr 2000 mit 54 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 38 Jahren untersuchte, ob die fiebersenkende Therapie den Verlauf von experimentell infizierten Influenza A-, Shigella sonnei- und Rickettsia rickettsii-Infektionen verlängert (Plaisance et al., 2000). Bei Influenza A- und Shigella sonnei-Infektionen war die Fiebersenkung mit einer längeren Erkrankungsdauer assoziiert. Dies kann insbesondere bei Shigella damit zusammenhängen, dass die Fiebersenkung bei den schwerer erkrankten Patientinnen und Patienten häufiger angewendet wurde (Plaisance et al., 2000). Die Aussagekraft dieser Studien ist zu niedrig, um aus ihnen Empfehlungen abzuleiten. Die Autor:innen schlussfolgern, dass weitere Studien zu diesem Thema nötig sind. Bisher gibt es zum Einfluss der Fiebersenkung auf den Verlauf der Erkrankung bei Kindern eine multizentrische randomisierte Pilotstudie auf der Intensivstation (Peters et al., 2019), die oben genannte Studie zu Windpocken (Doran et al., 1989) und ein Studienprotokoll für Kinder in der Onkologie (Krafft et al., 2022).

5.3. Unerwünschte Wirkungen

Die gebräuchlichsten Antipyretika sind Paracetamol und Ibuprofen. Die Rate an schweren unerwünschten Wirkungen (severe adverse events, SAE) im rein zeitlichen Zusammenhang mit deren Einnahme wird in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse angegeben (Tan et al., 2020). Bei 27.932 Kindern unter 2 Jahren betrug die Rate an schweren unerwünschten Wirkungen 1,4 % (264 von 18.371 Kindern) für Ibuprofen und 1,3 % (126 von 9.561 Kindern) für Paracetamol (Tan et al., 2020). Die Einzeldosis, sofern sie angegeben wurde, reichte bei Paracetamol von 5 bis 15 mg/kg und bei Ibuprofen von 5 bis 12,5 mg/kg. Angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit aller Kinder bis zum zweiten Lebensjahr Paracetamol oder Ibuprofen erhalten (80,2 % in Deutschland und 95,7 % in den USA) (Lundgren et al., 2017), kann eine geringe Nebenwirkungsrate hohe absolute Zahlen bedeuten. In der Metaanalyse von Tan et al. (2020) ergab sich eine vergleichbare Rate von Nierenschäden bei Ibuprofen (0,1 %, 19 von 18.326 Kindern) sowie bei Paracetamol (0,1 %, 11 von 9.427 Kindern). Eine ähnliche Rate fand sich ebenfalls bei Asthma und/ oder Keuchen (English: wheeze) für Ibuprofen (0,2 %, 41 von 18.092 Kindern) und Paracetamol (0,3 %, 26 von 9.280 Kindern). Die Rate von Hepatotoxizität (Transaminasenerhöhung) betrug bei Ibuprofen 0,9 % (2 von 233 Kindern) und bei Paracetamol bis zu 1,7 % (4 von 233 Kindern) (Tan et al., 2020). Es geht aus den Metaanalysen nicht hervor, ob es sich um systematisch abgefragte, untersuchte oder spontan berichtete Zufallsbefunde handelt. Eine Paracetamol-Überempfindlichkeit ist ebenfalls zu beachten (Sipahi Cimen et al., 2021).

In den USA kam es jährlich zu ca. 100 unbeabsichtigten Todesfällen durch Paracetamolüberdosierungen (Nourjah et al., 2006). Auch in Deutschland stehen bei allen Giftnotzentralen Paracetamol und Ibuprofen unter den Top 10 Medikamenten, die zu einer Kontaktaufnahme wegen Intoxikation oder Verdacht auf Intoxikation von Kindern geführt haben (*Anfragen zu Arzneimitteln - Giftnotruf Erfurt 2014 bis 2023*, 2023). Ein Überschreiten

der Maximaldosis von Paracetamol kann zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen (Kanabar, 2017; Ramachandran & Jaeschke, 2019; Tan et al., 2020). Andererseits wurden Belege gefunden, die zeigen, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Paracetamol keine akuten Leberschäden bei Säuglingen oder Kindern hervorgerufen werden (Cendejas-Hernandez et al., 2022).

Eine finnische Arbeitsgruppe untersuchte die intravenöse Verabreichung von Paracetamol bei Neugeborenen und dessen Zusammenhang mit der Inzidenz von Asthma, neonatalen Erkrankungen und langfristigen Morbiditäten wie atopische Dermatitis, entzündliche Darmerkrankungen, Autismus, Sprachstörungen oder Zerebralparese. Die Kohorte konnte die Hypothese, dass früher Paracetamolkonsum zu Erkrankungen im Kindesalter führt, nach fünf Jahren nicht bestätigen (Juujärvi et al., 2022). Auch haben retrospektive Studien und epidemiologische Daten eine, allerdings nur minimale, Korrelation zwischen der Einnahme von Paracetamol in der Kleinkindzeit und Asthma (Singh et al., 2021) oder Typ 1 Diabetes (Tapia et al., 2018) gefunden, was weiter abgeklärt werden sollte. Die Hypothese, dass die Verabreichung von Paracetamol in der Schwangerschaft und frühen Kindheit bei bestimmten Kindern unter bestimmten Bedingungen (bspw. oxidativem Stress) zu Autismus oder ADHS führen können (Parker et al., 2023; Patel et al., 2022; Zhao et al., 2024) bedarf ebenfalls weitere Untersuchungen, vorzugsweise randomisiert kontrollierte Studien.

Als schwere unerwünschte Wirkungen von Ibuprofen wird in Einzelfällen von Gastritis sowie Magen- und Duodenalulzera berichtet (Berezin et al., 2007). Ebenso kann es bei Kindern mit einer verringerten Nierendurchblutung, als Folge eines verringerten oder effektiv zirkulierenden Blutvolumens, wie bei Exsikkose und erhöhtem Flüssigkeitsbedarf bei Fieber, durch die Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen trotz einer korrekten Dosierung zu akutem Nierenversagen kommen (Gong et al., 2022; Misurac et al., 2013). Eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Nierenschäden im Zusammenhang mit Ibuprofen spielt Dehydration, beispielsweise wenn Durchfall und Erbrechen vorliegen (Barbagallo & Sacerdote, 2019). Die kurzfristige Verabreichung von Ibuprofen bei Säuglingen über 3 Monaten mit einem Körpergewicht von 5 bis 6 kg gilt nur bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr als sicher (Ziesenitz et al., 2017). Auch bei älteren Kindern und Jugendlichen ist bei der wiederholten Verabreichung von Ibuprofen wichtig, dass sie in der Lage sind mindestens ihren Tagesbedarf an Flüssigkeit zu trinken (Barbagallo & Sacerdote, 2019; Ziesenitz et al., 2017).

Ibuprofen und Paracetamol scheinen ein ähnliches Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil gegenüber der Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen bei Kindern zu haben (Sherbash et al., 2020).

5.4. Antipyretika zur Fieberkrampfprophylaxe?

PICO-Frage: Können fiebersenkende Medikamente (I) das Auftreten von Fieberkrämpfen (O) bei Kindern (P) verhindern?

Zu der Fragestellung, welchen Effekt die Verabreichung von Antipyretika im Vergleich zu Placebo oder keiner Maßnahme auf die Rekurrenz von Fieberkrämpfen hat, liegen drei Metaanalysen vor (Hashimoto et al., 2021; Offringa et al., 2017; Rosenbloom et al., 2013).

Hashimoto et al. (2021) untersuchten, ob Kinder im Alter von 60 Monaten durch die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Behandlung ein geringeres Risiko für das erneute Auftreten von Fieberkrämpfen haben. Die Dosierung von Paracetamol lag bei 10 mg/kg. Die Metaanalyse fand eine Studie in der berichtet wurde, dass Antipyretika das Wiederauftreten von Fieberkrämpfen innerhalb derselben Fieberepisode leicht verhinderten (9,1 % in der Paracetamol-Gruppe vs. 23,5 % in der Kontrollgruppe; OR = 0,33, 95 % CI = 0,19 bis 0,57; $p < 0,01$). Allerdings fanden sie vier weitere Studien, die keine Hinweise auf die Wirksamkeit von Antipyretika bei der Verhinderung des Wiederauftretens von Fieberkrämpfen bei entfernten Fieberepisoden lieferten (OR = 0,92; 95 % CI = 0,57 bis 1,48) (Hashimoto et al., 2021).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für die „Fieberkrampf Rekurrenz“ bei prophylaktischer Verabreichung von Paracetamol im Vergleich zu Placebo und keiner Behandlung wird als moderat bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.7.1.). Der wahre Effekt auf die Fieberkrampf Rekurrenz durch prophylaktische Verabreichung von Paracetamol liegt wahrscheinlich nahe des geschätzten Effektmaßes (OR) der vorgestellten Studie von Hashimoto et al. (2021).

Offringa et al. (2017) untersuchten den Einfluss der prophylaktischen Verabreichung von Antipyretika oder Antiepileptika im Vergleich zu Placebo auf die Rekurrenz von Fieberkrämpfen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Behandlungsbeginn bis höchstens zum Alter des Kindes von 5 Jahren. Dabei wurden insgesamt 30 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 4.256 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in die Analyse eingeschlossen. Lediglich eine Primärstudie aus dem Jahr 1998 untersuchte die Rezidivrate erneuter Fieberkrämpfe bei der Verabreichung von Ibuprofen im Vergleich zu Placebo. Den Kindern wurde Ibuprofen mit einer Dosis von 5 mg/kg alle sechs Stunden verabreicht, bis das Kind mindestens 24 Stunden fieberfrei war. Sechs Monate nach Behandlungsbeginn hatten in der Ibuprofengruppe 23,4 % und in der Placebogruppe 21,0 % ein Rezidiv (RR = 1,11, 95 % CI = 0,69 bis 1,81). Nach 12 Monaten hatten 27,9 % in der Ibuprofengruppe und 29,4 % in der Placebogruppe ein Rezidiv (RR = 0,95, 95 % CI = 0,63 bis 1,43). Nach 24 Monaten hatten 32,4 % in der Ibuprofengruppe und 38,7 % in der Placebogruppe ein Rezidiv (RR = 0,84, 95 % CI = 0,59 bis 1,19) (Offringa et al., 2017). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Antipyretika- und der Placebogruppe in Bezug auf die Fieberkrampf Rekurrenz gefunden (Offringa et al., 2017).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Fieberkrampf Rekurrenz“ bei prophylaktischer Verabreichung von Ibuprofen im Vergleich zu Placebo in allen untersuchten Zeiträumen wird als hoch bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.7.1.). Der wahre Effekt auf die Fieberkrampf Rekurrenz durch die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen liegt sehr wahrscheinlich nahe des geschätzten Effektmaßes (RR) der vorgestellten Studie von Offringa et al. (2017). Demzufolge hat die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen wahrscheinlich keinen Effekt auf die Fieberkrampf Rekurrenz.

Rosenbloom et al. (2013) untersuchten die Wirksamkeit der Verabreichung von Antipyretika im Vergleich zu Placebo auf die Fieberkrampfrekurrenz und schlossen drei randomisiert kontrollierte Studien mit 540 Kindern im Alter zwischen 6 und 72 Monaten in die Analyse ein. Die Dosis der Antipyretika lag für Paracetamol bei 15 mg/kg, für Ibuprofen bei 5 bis 10 mg/kg und für Diclofenac bei 1.5 mg/kg. Zwischen der Verabreichung von Antipyretika und Placebo wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wiederholungsrate von Fieberkrämpfen gefunden (OR = 0,9, 95 % CI = 0,57 bis 1,43) (Rosenbloom et al., 2013). Alle drei Studien sind jedoch auch in die neueren Arbeiten von Hashimoto et al. (2021) und Offringa et al. (2017) eingeflossen, die zusätzliche Informationen bieten. Daher wurde das systematische Review von Rosenbloom et al. (2013) nicht in die GRADE-Bewertung eingeschlossen.

5.4.1.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Fieberkrämpfe

| 5.4.1.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|--|---|---|
| Empfehlungsgrad: ↓↓ | Fiebersenkende Medikamente verhindern Fieberkrämpfe nicht und sollen nicht speziell für diesen Zweck eingesetzt werden. | |
| Evidenz für: Odds Ratio Paracetamol, Hashimoto et al. 2021, moderat ⊕⊕⊕⊖ Risikoverhältnis und Odds Ratio von Ibuprofen, Offringa et al. 2017, hoch ⊕⊕⊕⊕ | | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Hashimoto et al., 2021) PMID: 33125519 • (Offringa et al., 2017) PMID: 28225210 |
| | | Konsensstärke: 92 % Konsens |

5.5. Antipyretika bei oder nach Impfungen?

PICO-Frage: Können fiebersenkende Medikamente (I) die Wirkung einer Impfung (O) bei Kindern (P) beeinflussen?

Zu der Fragestellung wurden eine Metaanalyse und ein systematisches Review betrachtet (Das et al., 2014; Koufoglou et al., 2021). Das et al. (2014) untersuchten die beiden Endpunkte „Körpertemperatur febrile Reaktion ($\geq 38^\circ\text{C}$)“ und „Antikörpertiter gemessen durch geometric mean concentration (GMC)“. Koufoglou et al. (2021) untersuchten den Endpunkt „Antikörpertiter gemessen durch GMC“.

Das et al. (2014) analysierten insgesamt 13 randomisiert kontrollierte Studien mit 5.077 Kindern im Alter von ≤ 6 Jahren. Sie befassten sich mit der Frage, ob eine prophylaktische Verabreichung von Paracetamol oder Ibuprofen die febrile Reaktion ($\geq 38^\circ\text{C}$) und die Antikörpertiter gemessen durch GMC nach verschiedenen Impfungen beeinflusst. Die Dosierung betrug bei Paracetamol überwiegend 10 bis 15 mg/kg und bei Ibuprofen 10 bis 20 mg/kg. Die febrile Reaktion in den ersten 24 bis 48 Stunden war signifikant geringer in der prophylaktischen Paracetamolgruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Paracetamol nach der Erstimpfung (OR = 0,35, 95 % CI = 0,26 bis 0,48) und nach der Auffrischungsimpfung (OR = 0,60, 95 % CI = 0,39 bis 0,93). Sie war nicht signifikant verschieden zwischen der prophylaktischen Ibuprofengruppe und der Gruppe ohne Ibuprofen nach der Erstimpfung und der Auffrischungsimpfung. Die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol im Vergleich zur nicht prophylaktischen Behandlung führte zu einer signifikanten Verringerung der Antikörpertiter auf einige Impfstoffantigene (für Auflistung der Impfstoffantigene und der MD siehe Leitlinienreport Kapitel 3.8.1.). Es wurde kein signifikanter Einfluss der prophylaktischen Verabreichung von Paracetamol auf die nasopharyngealen Übertragungsraten der Serotypen von *S. pneumoniae* und *H. influenzae* gefunden (Das et al., 2014). Zu beachten ist, dass Antikörpertiter Surrogatmarker für die Immunogenität eines Impfstoffs sind, aber keine sichere Korrelation mit der klinischen Wirksamkeit (= Schutz vor Infektion/Morbidität) der Impfung bestehen muss.

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz von Das et al. (2014) für die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol nach primärer sowie erster und zweiter Auffrischungsimpfung auf beide Endpunkte „Körpertemperatur febrile Reaktion ($\geq 38^\circ\text{C}$)“ und „Antikörpertiter gemessen durch GMC“ wird als niedrig bewertet. Ebenfalls als niedrig wird die Gesamtqualität für die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen auf den Endpunkt „Körpertemperatur febrile Reaktion ($\geq 38^\circ\text{C}$)“ bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.8.1.). Die tatsächlichen Effekte auf die Körpertemperatur und Antikörpertiter durch die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol oder Ibuprofen nach einer Impfung können verschieden von dem geschätzten Effektmaß (MD und OR) der vorgestellten Studie sein (Das et al., 2014). Demzufolge könnte die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol nach einer Impfung die Wahrscheinlichkeit auf eine febrile Reaktion in den ersten 24 bis 48 Stunden senken, aber

auch die Antikörpertiter gegen einige Impfstoffantigene verringern. Die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen nach einer Impfung könnte möglicherweise keinen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Reaktion in den ersten 24 bis 48 Stunden haben.

Die systematische Übersichtsarbeit von Koufoglou et al. (2021) analysierte fünf randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 2.775 Kindern und untersuchte die prophylaktische Verabreichung von Paracetamol und Ibuprofen im Vergleich zu Placebo nach einer Impfung mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen. Die Dosierung betrug bei Paracetamol überwiegend 15 mg/kg und bei Ibuprofen 10 mg/kg. In der Paracetamolgruppe wurde eine verringerte Immunantwort auf bestimmte Pneumokokken-Serotypen und eine Verringerung der geometrischen Durchschnittskonzentrationen der Antikörper mit robuster Gedächtnisreaktion nach der Auffrischungsimpfung beobachtet. Von den Patientinnen und Patienten aus den fünf Studien erreichten 88,1 % nach der Erstimpfung und 91,7 % nach der Auffrischungsimpfung schützende Antikörpertiter (3 Studien: $\text{GMC} \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ nach dem ELISA von GSK; 2 Studien: $\text{GMC} \geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ nach dem ELISA der WHO). Die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen nach der Impfung, die in zwei Studien untersucht wurde, schien die Immunogenität der Impfungen mit PCV10 und PCV13 nicht zu beeinflussen (Koufoglou et al., 2021).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen nach der Erst- und Auffrischungsimpfung in Hinblick auf den Endpunkt „Antikörpertiter gemessen durch GMC“ wird als moderat bewertet (siehe Leitlinienreport Kapitel 3.8.1.). Demzufolge hat die prophylaktische Verabreichung von Ibuprofen nach einer Impfung mit PCV10 und PCV13 wahrscheinlich keinen Effekt auf die Antikörpertiter. Obwohl die Arbeit von Das et al. (2014) älter als die von Koufoglou (2021) ist, ist sie aus Sicht der externen GRADE-Arbeitsgruppe wegen der vorhandenen Metaanalyse und der zusätzlichen Aussagekraft vorzuziehen. Hinzu kommt, dass bei der methodischen Überprüfung der Übersichtsarbeiten, die Qualität der Studie (Koufoglou et al., 2021) als akzeptabel, die der Studie von Das et al. (2014) als hoch bewertet wurde.

Fieber nach einer Impfung ist Ausdruck der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff. Die Vermeidung von Fieber ist nach Impfungen kein Ziel an sich, sondern die Vermeidung von Unwohlsein und Schmerzen, wozu analgetische Antipyretika wie Paracetamol und Ibuprofen dienen können.

5.5.1.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Impfungen

| 5.5.1.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|---|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↓ | Auf die prophylaktische Gabe von fiebersenkenden Medikamenten bei Impfungen sollte verzichtet werden. ³ | |
| Evidenz für: Antikörpertiter (GMC) und Körpertemperatur nach Impfung mit Paracetamol und Ibuprofen, Das et al., 2021, niedrig ⊕⊕⊖⊖ Antikörpertiter (GMC) nach Impfung mit Ibuprofen, Koufoglou et al., 2021, moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Das et al., 2014) PMID: 25180516 • (Koufoglou et al., 2021) PMID: 33894782 | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

5.6. Alternierend, kombiniert oder Monotherapie?

PICO-Frage: Wirkt sich eine alternierende oder kombinierte Gabe von fiebersenkenden Medikamenten wie Ibuprofen und Paracetamol (I) bei Kindern mit Fieber (P) anders auf die Körpertemperatur, das Befinden oder die Sicherheit aus (O), als die alleinige Gabe eines der Medikamente (C)?

Die *alternierende* Therapie mit Antipyretika ist definiert als die wechselhafte Verabreichung zweier Arzneimittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten (z.B. alle vier Stunden Wechsel des Medikamentes). Die *kombinierte* Therapie meint die gleichzeitige Verabreichung zweier Arzneimittel (beide Medikamente werden zur gleichen Zeit gegeben). Die Dosen, Anzahl an Dosen und Zeitintervalle sind in den Primärstudien verschieden und werden für die alternierende Therapie im folgenden Text erläutert.

Zu der Frage, ob bei Kindern mit Fieber eine *alternierende* oder *kombinierte* Therapie mit Antipyretika einen anderen Effekt auf die Körpertemperatur mit den Endpunkten „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ und „durchschnittliche Körpertemperatur“ im Vergleich zur Monotherapie hat, wurden zwei Metaanalysen berücksichtigt (Trippella et al., 2019; Wong et al., 2014). Primär findet die Arbeit von Trippella et al. (2019) Einzug in die

³ Die STIKO Empfehlung vom 18.01.2024 zur prophylaktischen Gabe von Paracetamol bei der Meningokokken-B Impfung erschien nach den Konsenstreffen der vorliegenden Leitlinie. Für weitere Informationen verweisen wir auf die aktuellen STIKO-Empfehlungen, sowie, im Sinne der evidenzbasierten Medizin, auf die wissenschaftliche Literatur und die Erfahrung aus der Praxis.

Evidenzbeurteilung nach GRADE und die Arbeit von Wong et al. (2013) wird für die fehlenden Endpunkte betrachtet.

Die Metaanalyse von Trippella et al. (2019) schloss insgesamt neun Studien mit 2.026 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren ein. Sie untersuchte die *alternierende* und *kombinierte* Therapie mit Ibuprofen und Paracetamol im Vergleich zur Monotherapie jeweils mit beiden Medikamenten bei Kindern mit Fieber.

Zunächst zur *alternierenden* Therapie verglichen mit der Monotherapie jeweils mit beiden Medikamenten: Die Metaanalyse untersuchte den Endpunkt „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ und verglich dabei die *alternierende* Therapie mit der Monotherapie jeweils vier Stunden nach Untersuchungsbeginn (RR = 0,33, 95 % CI = 0,07 bis 1,43; 511 Teilnehmende, 2 Studien) und nach sechs Stunden (RR = 0,30, 95 % CI = 0,15 bis 0,57; 580 Teilnehmende, 3 Studien) (Trippella et al., 2019).

Der NCCPC Score (Non-communicating Children's Pain Checklist) für Schmerzen war am ersten Tag (MD = - 1,32, 95 % CI = - 2,47 bis - 0,17, p = 0,02, 2 Studien, 935 Kinder), am zweiten Tag (MD = - 3,76, 95 % CI = - 4,18 bis - 3,34, p < 0,00001, 1 Studie, 464 Kinder) und am dritten Tag (MD = - 3,64, 95 % CI = - 4,08 bis - 3,20, p < 0,00001, 1 Studie, 464 Kinder) in der Gruppe der alternierenden Therapie mit Paracetamol und Ibuprofen im Vergleich zur Monotherapie reduziert. Trippella et al. (2019) fanden eine statistisch signifikante Reduzierung der Anzahl an Dosen pro Kind am zweiten Tag (MD = - 1,39, 95 % CI = - 2,29 bis - 0,49, p = 0,003, 1 Studie, 916 Kinder) und am dritten Tag (MD = - 1,38, 95 % CI = - 1,49 bis - 1,28, p < 0,00001, 1 Studie, 916 Kinder). Am ersten Tag wurde hingegen keine signifikante Reduzierung in zwei Studien gefunden (MD = - 0,44, 95 % CI = - 1,34 bis - 0,47, 1246 Kinder).

Die oben genannten Vorteile der alternierenden Gabe sind auf die Studie von Sarrell et al. (2006) zurückzuführen. In der Studie von Luo et al. (2017) wurden diese Vorteile nicht gefunden. Allerdings verwendeten die beiden Studien unterschiedliche Dosierungsschemata: Sarrell et al. (2006) verwendeten eine Aufsättigungsdosis und insgesamt höhere Dosen von Paracetamol und niedrigere Ibuprofen-Dosen als Luo et al. (2017). In der Primärstudie von Sarrell et al. (2006) wurden vier Gruppen randomisiert: Zwei alternierende Therapie-Gruppen und zwei Monotherapie-Gruppen. Eine alternierende Therapie-Gruppe erhielt eine Aufsättigungsdosis von 25 mg/kg Paracetamol und die andere alternierende Therapie-Gruppe eine Aufsättigungsdosis von 10 mg/kg Ibuprofen. Darauf folgten 5 mg/kg Ibuprofen bzw. 12,5 mg/kg Paracetamol alle vier Stunden bis zur vollständigen Linderung der Schmerzen. Die Gruppen der Monotherapie erhielten eine Dosis von 12,5 mg/kg Paracetamol alle sechs Stunden oder 5 mg/kg Ibuprofen alle acht Stunden (Sarrell et al., 2006).

In der Primärstudie von Luo et al. (2017) erhielt alternierende Gruppe eine Anfangsdosis von 10 mg/kg Paracetamol. Die zweite Dosis, die diesen Teilnehmenden verabreicht wurde, war 10 mg/kg Ibuprofen. Diese Abfolge wurde in dieser Reihenfolge 24 Stunden lang wiederholt. Nach der anfänglichen Verabreichung des fiebersenkenden Mittels war die Voraussetzung für eine Intervention eine Temperatur von 38,5 °C und eine Senkung der Temperatur um 0,5 °C

im Vergleich zur zwei Stunden zuvor gemessenen Temperatur, mit einem Intervall von vier Stunden seit der vorherigen Paracetamol-Dosis oder sechs Stunden seit der vorherigen Ibuprofen-Dosis zur gleichen Zeit. Die Paracetamol-Gruppe erhielt 24 Stunden lang 10 mg/kg Paracetamol pro Dosis. Nach einer Anfangsdosis war für eine Intervention in dieser Gruppe eine Temperatur von 38,5 °C mit einem Abstand von vier Stunden zur vorherigen Paracetamol-Dosis erforderlich. Die Ibuprofen-Gruppe erhielt 24 Stunden lang nur 10 mg/kg Ibuprofen pro Dosis. Nach einer Anfangsdosis war für eine Intervention in dieser Gruppe eine Temperatur von 38,5 °C mit einem Abstand von sechs Stunden zur vorherigen Ibuprofen-Dosis erforderlich (Luo et al., 2017).

Nun zur *kombinierten* Therapie im Vergleich zur Monotherapie: Die Qualität der Evidenz von Trippella et al. (2019) für die *kombinierte* Therapie mit Paracetamol und Ibuprofen verglichen mit der Monotherapie auf den Endpunkt „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ wurde nach einer Stunde (nach der ersten Verabreichung der Therapie) als niedrig (RR = 0,46, 95 % CI = 0,20 bis 1,07; 133 Teilnehmende, 2 Studien), nach vier Stunden als moderat (RR = 0,18, 95 % CI = 0,06 bis 0,53; 289 Teilnehmende, 3 Studien) und nach sechs Stunden als sehr niedrig (RR = 0,10, 95 % CI = 0,01 bis 0,71; 40 Teilnehmende, 1 Studie) bewertet. In Bezug auf den Endpunkt „durchschnittliche Körpertemperatur“ hat die *kombinierte* Therapie von Ibuprofen und Paracetamol die Tendenz zur größeren Temperatursenkung im Vergleich zur Monotherapie. Dies ist nach einer Stunde (MD = - 0,29 °C, 95 % CI = - 0,45 bis - 0,13; 203 Teilnehmende, 2 Studien), mit geringeren Effekten nach vier Stunden (MD = - 0,1 °C, 95 % CI = 0,34 bis 0,10; 713 Teilnehmende, 3 Studien) und nach sechs Stunden (MD = - 0,04 °C, 95 % CI = - 0,13 bis 0,05; 580 Teilnehmende, 2 Studien) zu sehen.

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ nach vier und sechs Stunden mit *alternierender* Therapie mit Antipyretika im Vergleich zur Monotherapie wird als niedrig bewertet. Insgesamt ergibt sich beim Vergleich der *kombinierten* Antipyretikagabe mit der Monotherapie mit dem Endpunkt „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ nach einer, vier und sechs Stunden eine niedrige Gesamtqualität der Evidenz. Die Qualität der Evidenz der *kombinierten* Therapie mit Paracetamol und Ibuprofen im Vergleich zur Monotherapie in Bezug auf den Endpunkt „durchschnittliche Körpertemperatur“ nach einer Stunde wird als moderat und nach vier sowie sechs Stunden als niedrig bewertet. Die Gesamtqualität der Evidenz wird somit als niedrig bewertet (siehe Leitlinienreport Kapitel 3.9.1.). Der tatsächliche Effekt auf die „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ und die „durchschnittliche Körpertemperatur“ der *alternierenden* und *kombinierten* Therapie mit Antipyretika kann relevant verschieden von dem geschätzten Effektmaß (RR und MD) von Trippella et al. (2019) sein. Demzufolge könnte die *alternierende* und *kombinierte* Therapie zu einer niedrigeren „Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fieber“ und einer niedrigeren „durchschnittlichen Körpertemperatur“ im Vergleich zur Monotherapie führen. Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt „Schmerzen“ und „Anzahl der Dosen pro Kind“ am ersten, zweiten und dritten Tag der *alternierenden* Therapie im

Vergleich zur Monotherapie wird jeweils als niedrig bewertet. Die GRADE-Bewertung wurde der Studie Trippella et al. (2019) entnommen.

Wong et al. (2013) analysierten in einer Metaanalyse die *kombinierte* und *alternierende* Therapie mit Paracetamol und Ibuprofen im Vergleich zur Monotherapie bei der Behandlung von Fieber. Sie schlossen sechs Übersichtsarbeiten mit insgesamt 915 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren ein. Die Mehrheit der Studien dosierte Paracetamol mit 15 mg/kg und Ibuprofen mit 10 mg/kg. Die *alternierende* Therapie führte zu einer im Durchschnitt um 0,6 °C niedrigeren mittleren Temperatur nach vier Stunden (eine Stunde nach der zweiten Dosis) (MD = - 0,60 °C, 95 % CI = - 0,94 bis - 0,26; 78 Teilnehmende, 1 Studie). Nach sechs Stunden reduzierte sich die mittlere Temperatur um 1,6 °C (MD = - 1,60 °C, 95 % CI = - 2,27 bis - 0,93; 40 Teilnehmende, 1 Studie). Eine Stunde nach Start der Verabreichung wurde keine mittlere Temperaturabweichung im Vergleich zur Monotherapie (MD = 0,00, 95 % CI = - 0,28 bis 0,28; 40 Teilnehmende, eine Studie) gefunden (Wong et al., 2014).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Qualität der Evidenz für die *alternierende* Therapie von Ibuprofen und Paracetamol in Bezug auf den Endpunkt „durchschnittliche Körpertemperatur“ wird nach einer Stunde sowie nach sechs Stunden als sehr niedrig und nach vier Stunden als niedrig bewertet. Daher wird die Gesamtqualität der Evidenz als sehr niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.9.1.). Der tatsächliche Effekt auf die durchschnittliche Körpertemperatur durch die *alternierende* Therapie mit Ibuprofen ist wahrscheinlich relevant verschieden von dem geschätzten Effektmaß (MD) in der Studie von Wong et al. (2014).

Die Leitliniengruppe nimmt bereits Stellung zum Thema „Fiebersenkung“ in Kapitel 4.1. Zu dem Endpunkt „Verbesserung des Befindens“ liefert die Literatur, auch aufgrund der unterschiedlichen Aufsättigungsdosierungen, Dosierungen und Zeitintervallen in den Studien, keine ausreichende Evidenz für oder gegen eine alternierende Verabreichung. Die Leitliniengruppe formuliert daraufhin eine offene Empfehlung. Als Argument gegen die alternierende Therapie mit Gabe von Paracetamol und Ibuprofen wird angeführt, dass es leicht zur Verwechslung der Medikamente und Dosen kommen könnte, was die Gefahr eines Leberversagens durch Paracetamol-Überdosierung beinhaltet.

Es wird an dieser Stelle nochmal auf die Empfehlung 4.2.1.1. und 4.2.1.2. hingewiesen.

5.6.1.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Alternierende Gabe

| 5.6.1.1. | Evidenzbasiertes Statement | Stand (2024) |
|--|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ⇔ | Eine alternierende Gabe von Ibuprofen und Paracetamol oder eine Medikamentenumstellung kann nach ärztlicher Konsultation in Erwägung gezogen werden, wenn das Kind weiterhin beeinträchtigt ist, bevor die nächste Dosis des gleichen Wirkstoffes möglich und eine korrekte Gabe sichergestellt ist. | |
| Evidenz für: <i>Alternierende Therapie</i> Anzahl der Patienten mit Fieber (RR) (4h und 6h nach Untersuchungsbeginn), Trippella et al. 2019, niedrig ⊕⊕⊖⊖ Temperatursenkung (MD) (1h, 4h, 6h nach erster Verabreichung) Wong et al. 2014, sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Schmerzen (NCCPC score) (1., 2. und 3. Tag) Trippella et al. 2019, niedrig ⊕⊕⊖⊖ Anzahl der Dosen pro Kind (1., 2. und 3. Tag) Trippella et al. 2019, niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Trippella et al., 2019) PMID: 31231621 • (Wong et al., 2014) PMID: 25236310 | |
| Konsensstärke: 93 % Konsens | | |

5.7. Dosierung von Paracetamol und Ibuprofen

PICO-Frage: Was ist bei der Verabreichung von Paracetamol und Ibuprofen (I) eine sichere Dosierung zur Behandlung von Schmerzen (O) bei Kindern mit Fieber (P)?

5.7.1. Paracetamol

Zu der Frage nach dem Unterschied der Sicherheit von Paracetamol im Vergleich zu Ibuprofen liegen zwei Metaanalysen vor (Tan et al., 2020; Trippella et al., 2019).

Tan et al. (2020) untersuchten die Verabreichung von Ibuprofen bei fiebernden Kindern im Vergleich zu Paracetamol hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen nach ≤ 28 Tagen. Es wurden 19 Studien mit 241.138 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren eingeschlossen. Die Dosierungen in den Einzelstudien, insofern berichtet, reichten von 5 bis 10 mg/kg bei Ibuprofen und 10 bis 15 mg/kg bei Paracetamol als Einzeldosen. Hinsichtlich der

unerwünschten Wirkungen wurden sieben Studien mit 27.932 Patientinnen und Patienten in die Metaanalyse einbezogen. Unerwünschte Wirkungen traten selten auf, wobei die meisten Studien gar keine unerwünschten Wirkungen nannten. Mit Ibuprofen traten in 1,4 % (264 von 18.371) der Fälle und mit Paracetamol in 1,3 % (126 von 9.561) der Fälle unerwünschte Wirkungen auf. Paracetamol und Ibuprofen schienen ein ähnliches Profil aufzuweisen hinsichtlich der im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR = 1,08, 95 % CI = 0,87 bis 1,33; $p = 0,50$, $I^2 = 0$ %) (Tan et al., 2020).

Trippella et al. (2019) untersuchten die alternierende bzw. kombinierte Verabreichung von Ibuprofen und Paracetamol bei fiebernden Kindern hinsichtlich unerwünschter und schwerer unerwünschter Wirkungen. Insgesamt wurden neun randomisiert kontrollierte Studien mit 2.026 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren eingeschlossen. In keiner der Einzelstudien traten schwere unerwünschte Wirkungen auf. Die Dosierungen in den Einzelstudien, sofern berichtet, reichten von 5 bis 10 mg/kg bei Ibuprofen und 10 bis 15 mg/kg bei Paracetamol als Einzeldosen (Trippella et al., 2019).

Die unerwünschten und schweren unerwünschten Wirkungen, die insgesamt in den zwei Metaanalysen aufgelistet wurden, sind: Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Durchfall und Erbrechen, leicht erhöhte Leberwerte, leicht abnormale Nierenfunktion, Hautauschlag und Asthma (Tan et al., 2020; Trippella et al., 2019). Es geht aus den Metaanalysen nicht hervor, ob es sich um systematisch abgefragt, untersucht oder spontan berichtete Zufallsbefunde handelt.

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „schwere unerwünschte Wirkungen“ von Paracetamol der Studien von Tan et al. (2020) und Trippella et al. (2019) wird als niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.10.1.). Der tatsächliche Effekt auf schwere unerwünschte Wirkungen von Paracetamol kann verschieden von dem geschätzten Effektmaß (OR) in den vorgestellten Studien sein. Demzufolge könnten schwere unerwünschte Wirkungen bei der Verabreichung von Paracetamol sehr selten auftreten. Hierzu bedarf es jedoch weiterer randomisiert kontrollierter Langzeitstudien.

Paracetamol kann wahlweise rektal, oral oder (stationär) intravenös verabreicht werden. Zu empfehlen ist eine Abmessung der Dosis in Milliliter errechnet pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Spritze oder einer Pipette. Eine Rektalverabreichung ist bei Erbrechen oder bewusstseinsgetrübtem Kind erfolgsversprechender. Intravenöse Gaben sind z.B. intra- oder perioperativ (bei Indikation als Analgetikum) angezeigt. Weitere Informationen zur Dosierung und unerwünschten Wirkungen von Paracetamol finden sich in der Packungsbeilage des jeweiligen Präparats.

Die folgenden Angaben gelten für den kurzzeitigen Einsatz von Paracetamol bei Fieber. Ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf das Kinderformularium (Universitätsklinikum Erlangen, 2024b).

5.7.1.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Paracetamol

| 5.7.1.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|---|---|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↓↓ ↑↑ | Die empfohlene Einzeldosis soll für Paracetamol (10 bis 15 mg/kg) nicht überschritten werden. Die maximale Einzel- und Tagesdosis pro Alters- und Gewichtsgruppe sollen beachtet werden. Die maximale Einzeldosis (1000 mg) und maximale Tagesdosis (4000 mg für Kinder über 12 Jahre) soll nicht überschritten werden. Abhängig von der Einzeldosis sollen nicht mehr als vier (bei 10 bis 15 mg/kg) bis sechs Dosen (bei 10 mg/kg) pro Tag gegeben werden. | |
| Evidenz für: Odds Ratio (OR) für unerwünschte und schwere unerwünschte Wirkungen von Paracetamol | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Tan et al., 2020) PMID: 33125495 • (Trippella et al., 2019) PMID: 31231621 | |
| niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

5.7.2. Ibuprofen

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „schwere unerwünschte Wirkungen“ von Ibuprofen der Studien von Tan et al. (2020) und Trippella et al. (2019) wird als niedrig bewertet (s. Leitlinienreport Empfehlung 3.10.2.). Der tatsächliche Effekt auf schwere unerwünschte Wirkungen von Ibuprofen kann verschieden von dem geschätzten Effektmaß (OR) in den vorgestellten Studien sein. Demzufolge könnten schwere unerwünschte Wirkungen bei der Verabreichung von Ibuprofen sehr selten auftreten. Hierzu bedarf es jedoch weiterer randomisiert kontrollierter Langzeitstudien.

Die rektale Verabreichung von Ibuprofen gilt wegen der unregelmäßigen Absorption als weniger zuverlässig, insbesondere bei Kleinkindern (Ziesenitz et al., 2017). Weitere Informationen zu Dosierung und unerwünschten Wirkungen von Ibuprofen finden sich in der Packungsbeilage des jeweiligen Präparats.

Die folgenden Angaben gelten für den kurzzeitigen Einsatz von Ibuprofen bei Fieber. Ansonsten verweisen wir auf das Kinderformularium (Universitätsklinikum Erlangen, 2024a).

5.7.2.1. Evidenzbasierte Empfehlung: Ibuprofen

| 5.7.2.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|---|---|--------------|
| Empfehlungsgrad: ↓↓ ↑↑ | Die empfohlene Einzeldosis soll für Ibuprofen (7 bis 10 mg/kg/Dosis) nicht überschritten werden. Die maximale Einzel- und Tagesdosis pro Alters- und Gewichtsgruppe sollen beachtet werden. Die maximale Einzeldosis für Kinder über 12 Jahre soll höchstens 600 mg Ibuprofen betragen. Die maximale Tagesdosis (40 mg/kg oder 2400 mg) soll nicht überschritten werden. Es sollen nicht mehr als vier Dosen pro Tag gegeben werden. | |
| Evidenz für: Odds Ratio (OR) für unerwünschte und schwere unerwünschte Wirkungen von Ibuprofen | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> • (Tan et al., 2020) PMID: 33125495 • (Trippella et al., 2019) PMID: 31231621 | |
| niedrig (⊕⊕⊖⊖) | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

5.8. Metamizol

PICO-Frage: Ist Metamizol (I) bei Kindern (P) wirksamer als/ genauso sicher wie (O) Paracetamol und Ibuprofen (C)?

Kötter et al. (2015) untersuchten in ihrer Metaanalyse wie sich die unerwünschten Wirkungen von Metamizol im Vergleich zu Paracetamol unterscheiden und schlossen insgesamt 79 Studien mit fast 4.000 Patientinnen und Patienten ein. Das Durchschnittsalter in den Studien lag zwischen 22 und 64 Jahren, der Median lag bei 45 Jahren. Zwischen Metamizol verglichen mit Placebo, Paracetamol oder NSAIDs wurden keine Unterschiede gefunden. In den Einzelstudien wurden nur wenige schwere unerwünschte Wirkungen gemeldet, wobei kein Unterschied zwischen Metamizol und anderen Analgetika bestand. Es traten keine Agranulozytosen oder Todesfälle auf. Die Autorinnen und Autoren der Metaanalyse kommen zu der Schlussfolgerung, dass für die kurzfristige Anwendung im Krankenhaus, Metamizol im Vergleich zu anderen häufig verwendeten Analgetika eine sichere Wahl zu sein scheint, obgleich weitere Studien zur Bewertung der mittel- und langfristigen Sicherheit von Metamizol erforderlich seien (Kötter et al., 2015).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Unerwünschte Wirkungen“ von Metamizol im Vergleich zu Paracetamol und NSAIDs wird als moderat bewertet (s. Leitlinienreport Kapitel 3.11.1.). Der

tatsächliche Effekt auf unerwünschte Wirkungen durch Verabreichung von Metamizol ist wahrscheinlich nahe dem geschätzten Effektmaß (RR) der vorgestellten Studie.

Die Metaanalyse umfasst insgesamt fast 4.000 Patientinnen sowie Patienten und kann somit über die Häufigkeit von Agranulozytose keine sicheren Aussagen treffen, da die Häufigkeit unter 1/4.000 angenommen wird. Die übrige Literatur und die klinische Erfahrung deuten darauf hin, dass das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen nicht vernachlässigbar ist (de Leeuw et al., 2017; Kılıç et al., 2021; Lutz et al., 2022; Pohl et al., 2022; Sebode et al., 2020; Weber et al., 2021) und mit der Häufigkeit der Anwendung steigt.

Aufgrund des Risikos einer Agranulozytose (s. Roter-Hand-Brief (1 A Pharma GmbH et al., 2024)), welches wegen fehlender Langzeitstudien bei Kindern und Jugendlichen nicht genau abzuschätzen ist, gibt die Leitliniengruppe ein zurückhaltendes Statement ab.

5.8.1.1. Evidenzbasiertes Statement: Metamizol

| 5.8.1.1. | Evidenzbasiertes Statement | Stand (2024) |
|---|--|--------------|
| Empfehlungsgrad: ⇔ | Metamizol kann bei stark beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen nach unzureichendem Ansprechen auf Ibuprofen oder Paracetamol verabreicht werden (10 bis 15 mg/kg bis viermal pro Tag). | |
| Evidenz für: Risk Ratio (RR) von unerwünschten Wirkungen Metamizol | Literatur: <ul style="list-style-type: none"> (Kötter et al., 2015) PMID: 25875821 | |
| moderat ⊕⊕⊕⊖ | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

5.9. Acetylsalicylsäure

Die Gefahr eines Reye-Syndroms bei der Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Kindern unter 12 Jahren kann zwar nicht mehr als wissenschaftlich gesichert angesehen werden (Schrör, 2007), gilt aber auch nicht als sicher ausgeschlossen (Fitzgerald, 2007). ASS wird bspw. beim Kawasaki-Syndrom altersunabhängig verabreicht, ohne dass bisher Fälle von schweren unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden (Dhanrajani & Yeung, 2017). Die Leitliniengruppe möchte darauf aufmerksam machen, dass hier Diskrepanzen vorliegen. Insofern bedarf es einer neuen Evaluation zu der Frage, ob Acetylsalicylsäure gleichwertig zu Paracetamol und Ibuprofen bei Schmerzen und Fieber eingesetzt werden könnte. Dies zu evaluieren liegt jenseits der selbstgesetzten Ziele der gegenwärtigen Leitlinie, zumal Fiebersenkung im Normalfall nicht als prioritäres Ziel angesehen wird.

5.10. Einsatz von Antipyretika zur Beurteilung der Erkrankungsschwere?

Eine Übersichtsarbeit befasste sich mit der Frage, ob das Nichtansprechen auf Antipyretika (Acetylsalicylsäure oder Paracetamol) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schweren bakteriellen Infektion erhöht (King, 2013). Insgesamt acht Studien aus den Jahren 1947 bis 2013 wurden eingeschlossen, die Kinder mit Fieber bis 18 Jahren untersuchten. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Ansprechen auf fiebersenkende Medikamente nicht geeignet ist, um eine schwere Krankheit bei fiebernden Kindern ausschließen zu können (King, 2013).

GRADE-Bewertung und Interpretation (s. auch Kapitel 9.6. Tabelle 2): Die Gesamtqualität der Evidenz für den Endpunkt „Ansprechen auf antipyretische Medikamente im Rahmen einer bakteriellen oder viralen Infektion“ wird als sehr niedrig bewertet (siehe Leitlinienreport Kapitel 3.12.1.). Die vorgestellte Literatur liefert keine brauchbare Grundlage für eine Empfehlung zur Verwendung von Antipyretika für die Bestimmung der Schwere oder Ätiologie von Infektionskrankheiten. Die Leitliniengruppe entscheidet konsensbasiert.

5.10.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Antipyretika und Erkrankungsschwere

| 5.10.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|-----------|--|--------------|
| EK | Das Ansprechen auf Antipyretika korreliert nicht mit der Schwere oder Ätiologie von Infektionskrankheiten (viral oder bakteriell) und sollte deshalb nicht zu dieser Unterscheidung eingesetzt werden. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

6. Antibiotika

6.1. Indikation

Fieber im Kindesalter ist am häufigsten mit viralen Infekten assoziiert und Antibiotika sind gegen Viren unwirksam (Taylor et al., 1977). Antibiotika sind unverzichtbar für Fieber bei schweren bakteriellen Infektionen und sind ein Grund für die Senkung der Kindersterblichkeit in den letzten 100 Jahren. Antibiotika haben diverse unerwünschte Wirkungen und sind für einen Teil von behandlungsbedürftigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Kindern verantwortlich (Cohen et al., 2008; Lovegrove et al., 2019; Smyth et al., 2012, Ramos et al., 2021). Unerwünschte Wirkungen von Antibiotika bei Kindern sind u.a. ein erhöhtes Risiko für allergische Symptome (Duong et al., 2022; Macy & Poon K-Y, 2009), Nahrungsmittelallergien, atopische Dermatitis, Asthma (Duong et al., 2022), bis hin zum Lyell-Syndrom (Lipovy et al., 2021) und dem anaphylaktischen Schock (Regateiro et al., 2020). Es gibt zudem Zusammenhänge zwischen der Antibiotikaexposition und einer verringerten Vielfalt und

Reichhaltigkeit des Mikrobioms (McDonnell et al., 2021). So ist das Risiko einer Dysbiose des Darmmikrobioms durch Antibiotikagabe bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen (McDonnell et al., 2021). Im Weiteren sind Leitlinien und Empfehlungen zur rationalen Anwendung von Antibiotika zu beachten. Die Anwendung von Antibiotika ist nicht immer notwendig (Huppler et al., 2010). Antibiotic Stewardship (ABS) kommt ein besonderer Stellenwert zu (Simon et al. 2021; Simon et al., 2016).

6.1.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Antibiotika

| 6.1.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|--|--------------|
| EK | <p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Fieber sollen Antibiotika restriktiv, rational und leitlinienkonform verordnet werden.</p> <p>Fieber an sich ist keine Indikation für ein Antibiotikum. Die meisten Infektionskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen werden nicht durch Bakterien verursacht. Virale Infektionen und einige bakterielle Infektionen bedürfen keiner Antibiotikatherapie.</p> <p>In diesen Fällen hat die Gabe von Antibiotika keinen Nutzen und kann schaden (Nebenwirkungen, Beeinträchtigung des Mikrobioms, Umweltbelastung, Antibiotikaresistenzen).</p> | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

6.2. Fieberverlauf als Erfolgskriterium einer antibiotischen Therapie

Der Fieberverlauf liefert einen wichtigen Hinweis auf die Wirksamkeit des eingesetzten Antibiotikums: Wenn ein Antibiotikum bei einem ansonsten gesunden Kind oder Jugendlichen nicht innerhalb von 48 bis 72 Stunden zum endgültigen Abklingen von Fieber geführt hat, ist es wahrscheinlich nicht wirksam. Dies ist eine Möglichkeit zur systematischen Verlaufsbeurteilung, beispielsweise anhand eines Antibiotika Time-Out (Simon et al., 2021).

7. Zeit für Rekonvaleszenz

Idealerweise haben Bezugspersonen, Gesetzgeberinnen und Gesetzgeber, Krankenversicherungen sowie Arbeitgeberinnen und Arbeitgeber Verständnis dafür, dass eine gute und ausreichend lange Zeit der Rekonvaleszenz eine Investition in Gesundheit und Beziehung bedeuten kann. Die Leitliniengruppe formuliert eine konsensbasierte Empfehlung zu diesem Themenfeld, da keine ausreichende Evidenz gefunden werden konnte.

7.1.1.1. Konsensbasierte Empfehlung: Rekonvaleszenz

| 7.1.1.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Stand (2024) |
|----------|--|--------------|
| EK | Bezugspersonen sollen dahingehend beraten werden, für eine ausreichend lange Genesung zu sorgen – dies bedeutet für Kinder und Jugendliche, mindestens einen Tag fit und fieberfrei zu sein, bevor sie wieder den Kindergarten oder die Schule besuchen. | |
| | Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens | |

8. Weiterführende Forschungsfragen zum Thema Fiebermanagement

Welche Umgangsart mit Fieber bietet welche Vorteile? Es gibt hypothetisch drei Umgangsarten mit Fieber:

- 1) Thermo-suppressiv: Beispielsweise Verabreichung von Antipyretika und/ oder Kühlung ab 38,5 °C.
- 2) Thermo-permissiv: Keine aktive medikamentöse oder physikalische Kühlung.
- 3) Thermo-supportiv: Aktive Wärmezufuhr und Bedeckung beispielsweise durch Wärmflaschen, Tee oder Decken.

Für die meisten Tiere bedeutet es einen Überlebensnachteil, wenn Fieber thermo-suppressiv behandelt wird. Große randomisierte Studien mit Menschen, auch auf der Intensivstation, ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen suppressiven und permissiven Maßnahmen (Dallimore et al., 2018; Sakkat et al., 2021). Jedoch wurde nicht eine Fieberhöhe, sondern ein Medikament randomisiert und nicht auf den Wärmebedarf der Patientinnen und Patienten geachtet, wodurch diese Studien für diese Fragestellung invalide sind. Vielmehr beschreibt eine andere Studie einen entscheidenden Vorteil für den thermo-permissiven Umgang mit Fieber (Schulman et al., 2005). Bisher gibt es eine Studie an Mäusen, die einen klaren Vorteil der thermo-supportiven, d.h. wärmenden Unterstützung von Fieber ergibt (Jiang et al., 2000). Bei Menschen und insbesondere bei Kindern und Jugendlichen bedarf es weiterer Studien zur thermo-supportiven Unterstützung von Fieber. Randomisierte kontrollierte Studien aus Asien zeigen, dass sich bei aktiver Wärmezufuhr in Phasen des Fieberanstiegs, mit noch kühler Peripherie und Kältegefühl, die Patientinnen und Patienten wohler fühlen als ohne Wärmezufuhr und die Spitzentemperatur weniger ausgeprägt ist (Krafft, Raak, & Martin, 2022).

Was ist die ideale Umgebungstemperatur bei Fieber? Der Energieaufwand im Organismus ist durch Fieber und Erkrankung erhöht. Das Immunsystem braucht Energie (Straub et al., 2010). Eine kühle Umgebungstemperatur könnte die Arbeit des Immunsystems durch Energieabzug beeinträchtigen.

Ist hohes Fieber am frühen Morgen ein Warnzeichen? Fieber steigt gewöhnlich am Abend und sinkt in den frühen Morgenstunden, mit seinem Tiefpunkt um ca. 7 Uhr. Dies liegt vermutlich am frühmorgendlichen Anstieg des Cortisolspiegels. Bisher ist nicht untersucht worden, ob eine hohe Temperatur am frühen Morgen ein Warnzeichen für eine schwere Erkrankung ist.

Was ist die Bedeutung der peripheren im Verhältnis zur zentralen Temperatur? Es gibt die Hypothese, dass das Wohlbefinden verbessert und die Fieberspitze abgemildert wird, wenn in Phasen des Fieberanstiegs, d.h. bei noch kühler Peripherie und Kältegefühl, gewärmt wird (Krafft, Raak, & Martin, 2022). Die Evidenzlage zu dieser Hypothese beinhaltet auch randomisierte kontrollierte Studien aus Asien und ist noch ergänzungsbedürftig. Insofern besteht Forschungsbedarf hinsichtlich der Frage nach der Relevanz einer (manuellen oder apparativen) Messung der peripheren Temperatur und deren diagnostischem Wert als Warnzeichen und als Hinweis auf Wärmebedarf.

Nach wie vielen Tagen mit Fieber ist eine ärztliche Vorstellung anzuraten, wenn keine weiteren Warnzeichen vorliegen? Drei Tage wie bisher in Deutschland oder fünf Tage wie in den Niederlanden? Eine prospektive Beobachtungsstudie untersuchte das Risiko einer schweren Erkrankung in Bezug auf die Dauer des Fiebers an 35.705 Kindern (Nijman et al., 2023). 31.927 Kinder (Median Alter 2,7 Jahre) hatten Fieber für < 5 Tage und 3.778 Kinder (Median Alter 3,0 Jahre) hatten Fieber für ≥ 5 Tage. Kinder, deren Fieberdauer ≥ 5 Tage betrug, hatten signifikant häufiger eine schwere bakterielle Infektion (8,4 %) als Kinder mit kürzerer Fieberdauer (5,7 %) (dOR = 1,53, 95 % CI = 1,35 bis 1,74; p < 0,001). Das Auftreten der Warnzeichen Atemarbeit, verlängerte Kapillarfüllungszeit, Sauerstoffsättigung unter 94 % sowie neurologische Anzeichen hatten in der Gruppe der Kinder mit ≥ 5 Tagen Fieber eine Spezifität für eine schwere bakterielle Infektion von über 90 %. Eine noch längere Fieberdauer (≥ 7 oder ≥ 10 Tage) änderte das Risiko einer schweren bakteriellen Infektion nicht mehr (Nijman et al., 2023).

Wenn Fieber die Immunabwehr unterstützt, gibt es Maßnahmen, die das Wohlbefinden verbessern, ohne das Fieber zu senken? Zu dieser Fragestellung fehlen stringente Studien. Es gibt Anwendungen aus dem Bereich der Naturheilkunde wie zum Beispiel Anwendungen mit Zitrone. Ätherische Öle in der Zitrone unterstützen möglicherweise die Wärmeregulation durch Gefäßerweiterung und helfen dabei, Angst, Anspannung, Schmerz, Blutdruck, Übelkeit und Erbrechen zu regulieren (Moslemi et al., 2019; Rambod et al., 2020, 2023; Tan et al., 2023).

Wie ist der Zusammenhang zwischen Acetylsalicylsäure und Reye-Syndrom? Siehe auch Abschnitt 5.9.

Unterstützt Fieber die Wirksamkeit von Antibiotika? Es gibt Hinweise darauf, dass Fieber auch den antibakteriellen Effekt von Antibiotika unterstützt (Hajdu et al., 2010; Hanson, 1997; Ostberg & Repasky, 2006), aber zu dieser Frage bedarf es weiterer Forschung.

9. Informationen zu dieser Leitlinie

9.1. Leitlinienkoordination/ Ansprechpartner:in

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin.

Prof. Dr. med. Tim Niehues (Vorsitzender der Kommission für Leitlinien der DGKJ, Co-Initiator und Co-Autor der vorliegenden Leitlinie) tim.niehues@helios-gesundheit.de

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. David Martin (Leitlinienkoordinator)

Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin
Alfred-Herrhausen-Straße 50, D – 58448 Witten

E-Mail: david.martin@uni-wh.de, Tel: +49 2330 62 4760, Fax: +49 2330 62 3810

Leitliniensekretariat:

Juliane Schemmer, Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin, Alfred-Herrhausen-Straße 50, D – 58448 Witten, E-Mail: juliane.schemmer@uni-wh.de

9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

| Mandatstragende | Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
|------------------------------|--|---------------------------|
| Prof. Dr. med. David Martin | Universität Witten/Herdecke (UW/H) | 17.11.2020 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Tim Niehues | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Luisa Leiby, Gesche Kranz | Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. | 01.11.2023 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Arne Simon | Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| PD Dr. med. Ulrich von Both | Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |

| Mandatstragende | Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
|--|--|------------------------------|
| Prof. Dr. med. Tilman Kallinich | Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Sandra Lopes | Patientenorganisation für angeborene Immundefekte e. V. (DSAI) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Dr. med. Till Reckert | Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. (BVKJ) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Bettina Beyer-Lichtblau | Berufsverband Kinderkrankenpflege Deutschland e. V. (BEKD) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Catharina Schütz | Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Dr. med. Melanie Ahaus; Vertretung durch Dr. med. Christoph Bornhöft | Deutsche Gesellschaft für Ambulante Allgemeine Pädiatrie e. V. (DGAAP) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Regina Trollmann | Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Stephan Hackenberg | Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Lisa Degener, Dr. med. Kerstin Barlet, Michael Freitag | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Dr. med. Claudia Korebrits | Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVÖGD) | 28.07.2022 bis 30.04.2025 |
| Dr. med. Claudia Korebrits | Deutsche Gesellschaft für Öffentliches Gesundheitswesen (DGÖG) | 01.11.2023 bis 30.04.2025 |
| Prof. Dr. med. Hagen Bachmann | Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP) | 6.10.2023 bis 30.04.2025 |

| Weitere Teilnehmende | Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation | Zeitraum |
|--|---|------------------------------|
| Dr. Hanno Krafft | Universität Witten/Herdecke (UW/H) | 17.11.2020 bis 31.12.2023 |
| Juliane Schemmer, M.Sc. | Universität Witten/Herdecke (UW/H) | 01.03.2022 bis 30.04.2025 |
| Dr. med. Monika Nothacker, MPH | Moderation des Konsensusprozesses. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) | 24.08.2021 bis 30.04.2025 |
| Dr. Cathleen Muche-Borowski (Vertretung) | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) | 28.07.2024 |

An der Leitlinienerstellung hat die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ) nicht teilgenommen. Diese wurde zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, es konnte aber kein Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsendet werden.

9.3. Patient:innen-/Bürger:innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patient:innenvertretung erstellt. Frau Sandra Lopes war stimmberechtigt und vom 28.07.2022 bis 30.04.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

9.4. Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Dr. med. Monika Nothacker und einmalig durch ihre Vertretung Dr. Cathleen Muche-Borowski, AWMF Leitlinienberaterinnen, methodisch begleitet.

9.5. Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020). Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen & Medizinischen Fachgesellschaften, 2023).

Die den Empfehlungen zugrundeliegende Literatur wurde im Vorfeld des Entwurfes der Empfehlungen mittels Literaturrecherche identifiziert und Studien wurden durch die an der Leitlinienentwicklung beteiligten Expertinnen und Experten beigesteuert. Sämtliche Evidenz wurde hinsichtlich ihrer Qualität bewertet und die enthaltene Evidenz ausgewertet. Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche, -Bewertung und -Auswahl befindet sich im Leitlinienreport Kapitel 2.

9.6. Kritische Bewertung der Evidenz

Das Evidenzniveau der identifizierten Literatur wurde Endpunkt-bezogen nach dem GRADE-System bewertet. Die Bewertung der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte vierstufig gemäß Tabelle 3. Die Evidenztabelle sind im Leitlinienreport Kapitel 3 dargestellt.

Tabelle 3: Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE

| Qualitätsstufe | Aktuelle Definition |
|------------------------|---|
| Hoch (⊕⊕⊕⊕) | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. |
| moderat (⊕⊕⊕⊖) | Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. |
| niedrig (⊕⊕⊖⊖) | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. |
| sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖) | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. |

9.7. Strukturierte Konsensfindung und Feststellung der Konsensstärke

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses und einer strukturierten Konsenskonferenz unter unabhängiger Moderation durch Dr. med. Monika Nothacker und einmalig durch ihre Vertretung Dr. Cathleen Muche-Borowski. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung sowie eine Auflistung der Stimmberechtigten und Teilnehmenden befinden sich im Leitlinienreport Kapitel 4. Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 4 klassifiziert. Im Expertenkonsens getroffene Empfehlungen sind mit EK gekennzeichnet.

Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke

| Klassifikation der Konsensstärke | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Starker Konsens | > 95 % der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75-95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50-75 % der Stimmberechtigten |
| Keine mehrheitliche Zustimmung | < 50 % der Stimmberechtigten |

9.8. Empfehlungsgraduierung und Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufbereiteten Evidenz werden bei der Graduierung der Empfehlung die klinische Erfahrung und die Patient:innenpräferenz berücksichtigt. Zusätzlich werden weitere Kriterien wie Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Schaden-Verhältnis, ethische, rechtliche und ökonomische Verpflichtungen, Anwendbarkeit auf die Patient:innenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem sowie die Umsetzbarkeit im Alltag bzw. in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt. In Tabelle 5 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung der Empfehlungen

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise | Symbol (fakultativ) |
|-----------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| A | Starke Empfehlung | Soll /Soll nicht | ↑↑ / ↓↓ |
| B | Schwache Empfehlung | Sollte /sollte nicht | ↑ / ↓ |
| O | Empfehlung offen | Kann erwogen/verzichtet werden | ↔ |

10. Redaktionelle Unabhängigkeit

10.1. Finanzierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie wurde durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Förderung von Versorgungsforschung gemäß § 92a Abs. 2 Satz 4, zweite Alternative SGB V: „Projekte zur Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ in einer Höhe von 197.592,75 € gefördert (Antrags-ID: MEDLL1_2021-045), (Förderkennzeichen 01VSF21023).

10.2. Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von Dr. med. Monika Nothacker, Juliane Schemmer und Dr. Hanno Krafft auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Verbindungen zu Fachverbänden und/oder Fachgesellschaften, als moderater/hoher Interessenkonflikt eine Verbindung zur Arzneimittel- und/oder Medizinproduktindustrie mit direktem Bezug zu Fieber (bspw. Antipyretika) und/oder fieberhaften Erkrankungen (bspw. Antibiotika) kategorisiert. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation durch Dr. med. Monika Nothacker, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz sowie eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden. Im Ergebnis wurden nur geringe und keine moderaten oder hohen Interessenskonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe mit thematischem Bezug zur Leitlinie festgestellt. Die Tabelle der Leitliniengruppe mit Angabe der COI ist im Leitlinienreport Kapitel 5. einzusehen.

10.3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Es erfolgte eine ausnahmslose Verabschiedung der vorliegenden Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen im Zeitraum von 01.03.2025 bis 30.04.2025.

10.4. Danksagungen

Dem gemeinsamen Bundesausschuss gebührt ein großer Dank für die Förderung dieser Leitlinie im Rahmen des Innovationsfonds.

Diese Leitlinie hat von den Erfahrungen der Autorinnen und Autoren bei der Entwicklung der „FeverApp“ profitiert, sowie deren Infothek und Register. Dafür gebührt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für die Förderung der FeverApp-Registerstudie, wie auch dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen (BVKJ) für ihre inhaltliche Begleitung dieses Projektes ein großer Dank.

Des Weiteren hat die Leitlinie stark vom Austausch in zahlreichen Seminaren und Kongressen profitiert. Besonders möchten sich die Autorinnen und Autoren bei Dr. med. Markus Dura und den 21 Beteiligten des Qualitätszirkels Coesfeld und Dr. med. Andreas Kunze und den 51 Beteiligten des Qualitätszirkels Leipzig für die ausführliche Durchsicht der Leitlinie im Rahmen von Qualitätszirkeltreffen bedanken.

Dr. med. Roland Tillmann, Vorstand der Initiative Bielefelder Hausärzte und Beauftragter der DGPI für Antibiotic Stewardship in der ambulanten Pädiatrie (ABSAP), sei für seine gründliche Durchsicht und Korrektur der Leitlinie herzlich gedankt.

Dr. med. Gunver Kienle sei für ihre sehr gründliche Lektüre und Kommentierung der Leitlinie ebenfalls herzlich gedankt.

11. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 01.05.2025 bis 01.05.2030 zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, verantwortlicher Ansprechpartner ist Prof. Dr. med. David Martin (E-Mail: david.martin@uni-wh.de). Änderungen werden gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

12. Verwendete Abkürzungen

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| ABS | Antibiotic Stewardship |
| ABSAP | Antibiotic Stewardship in der ambulanten Pädiatrie |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AUC | area under the curve, Bewertung der Leistung diagnostischer Tests |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BMBF | Bundesministerium für Bildung und Forschung |
| BVKJ | Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. |
| CI | Confidence Interval |
| CRP | C-reaktives Protein, Maß für Entzündung |
| DGKJ | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin |
| DGPI | Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie |
| DGSPJ | Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. |
| dOR | Diagnostic odds ratio, Maß für diagnostische Tests |
| EHEC | Enterohämorrhagische Escherichia coli |
| EK | Expertenkonsens |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|--|
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, immunologisches Verfahren zum Nachweis bestimmter Moleküle in Körperflüssigkeiten |
| GMC | geometric mean concentration, Maß für Antikörperantwort |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation |
| GSK | Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG, Pharmaunternehmen |
| I^2 | Maß für Heterogenität |
| IQR | Interquartilsabstand, gibt an, wie breit das Intervall ist, indem 50 % der Stichprobenelemente liegen |
| IRTT | Infrarot-Trommelfellthermometer |
| LOA | Limits of Agreement |
| MD | Mean difference |
| NCCPC | Non-communicating Children's Pain Checklist |
| NCITs | Nicht-Kontakt-Infrarot-Thermometern |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NSAIDs | nonsteroidal anti-inflammatory drugs |
| OR | Odds ratio |
| p | p-Wert |
| PAT | pediatric assessment triangle, Pädiatrische Dreieck |
| RR | Risk ratio |
| SAE | Severe adverse events, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen |
| SBI | Severe bacterial infection, schwerwiegende bakterielle Infektion |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

13. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ampelsystem zur Risikoeinschätzung einer schweren Erkrankung bei fiebernden Kindern und Jugendlichen | 23 |
| Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe..... | 56 |
| Tabelle 3: Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE | 59 |
| Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke | 60 |
| Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung der Empfehlungen | 60 |

14. Literaturverzeichnis

- 1 A Pharma GmbH, A. Nattermann & Cie GmbH, Abanta Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aristo Pharma GmbH, AS „Kalceks“, Berlin-Chemie AG, Carinopharm GmbH, Heumann Pharma GmbH, Hexal AG, Noridem Enterprises Ltd., ratiopharm GmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH, & Zentiva Pharma GmbH. (2024). *Metamizolhaltige Arzneimittel: Wichtige Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen des bekannten Risikos für Agranulozytose.* https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-metamizol.pdf?__blob=publicationFile
- Aggarwal, N., Garg, M., Dwarakanathan, V., Gautam, N., Kumar, S. S., Jadon, R. S., Gupta, M., & Ray, A. (2020). Diagnostic accuracy of non-contact infrared thermometers and thermal scanners: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Travel Medicine*, 27(8), taaa193. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa193>
- Ames, N. J., Peng, C., Powers, J. H., Leidy, N. K., Miller-Davis, C., Rosenberg, A., VanRaden, M., & Wallen, G. R. (2013). Beyond Intuition: Patient Fever Symptom Experience. *Journal of pain and symptom management*, 46(6), 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.012. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.012>
- Anfragen zu Arzneimitteln—Giftnotruf Erfurt 2014 bis 2023.* (2023). Gemeinsames Giftinformationszentrum. <https://www.ggiz-erfurt.de/arzneimittel.html>
- Appenheimer, M. M., Chen, Q., Girard, R. A., Wang, W.-C., & Evans, S. S. (2005). Impact of fever-range thermal stress on lymphocyte-endothelial adhesion and lymphocyte trafficking. *Immunological Investigations*, 34(3), 295–323. <https://doi.org/10.1081/imm-200064501>

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen & Medizinischen Fachgesellschaften. (2023).

AWMF-Regelwerk Leitlinien (Version 2.1). AWMF Online Portal der wissenschaftlichen Medizin. <https://www.awmf.org/regelwerk/>

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen & Medizinischen Fachgesellschaften. (2024).

AWMF Leitlinien-Register. AWMF Online Portal der wissenschaftlichen Medizin. <https://register.awmf.org/de/start>

Barbagallo, M., & Sacerdote, P. (2019). Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory

pain: A clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatrica*, *71*(1), 82–99.

<https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05453-1>

Berezin, S. H., Bostwick, H. E., Halata, M. S., Feerick, J., Newman, L. J., & Medow, M. S. (2007).

Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low-dose ibuprofen.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, *44*(4), 506–508.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31802d4add>

Bernard, G. R., Wheeler, A. P., Russell, J. A., Schein, R., Summer, W. R., Steinberg, K. P.,

Fulkerson, W. J., Wright, P. E., Christman, B. W., Dupont, W. D., Higgins, S. B., &

Swindell, B. B. (1997). The effects of ibuprofen on the physiology and survival of

patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *The New England Journal of*

Medicine, *336*(13), 912–918. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703273361303>

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen. (2021). *Fieber*. Kinder- & Jugendärzte im

Netz, Ihre Haus- und Fachärzte von der Geburt bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.

<https://www.kinderaerzte-im-netz.de/krankheiten/fieber/>

Black, R. E., Morris, S. S., & Bryce, J. (2003). Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet (London, England)*, *361*(9376), 2226–2234.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13779-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13779-8)

Blacklock, C., Mayon-White, R., Coad, N., & Thompson, M. (2011). Which symptoms and clinical features correctly identify serious respiratory infection in children attending a paediatric assessment unit? *Archives of Disease in Childhood*, *96*(8), 708–714.
<https://doi.org/10.1136/adc.2010.206243>

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2022). *Fieber bei Babys und Kindern*. kindergesundheit.info.de. <https://www.kindergesundheit-info.de/themen/krankes-kind/krankheitszeichen/fieber/>

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2024). *Wickel und Umschläge richtig angewendet*. kindergesundheit-info.de. <https://www.kindergesundheit-info.de/themen/krankes-kind/alltagstipps/im-krankheitsfall/wickel-umschlaege/>

Carr, E. A., Wilmoth, M. L., Eliades, A. B., Baker, P. J., Shelestak, D., Heisroth, K. L., & Stoner, K. H. (2011). Comparison of temporal artery to rectal temperature measurements in children up to 24 months. *Journal of Pediatric Nursing*, *26*(3), 179–185.
<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2009.12.072>

Castellano, V. E., Talamona, N., Giglio, N. D., Sabbaj, L., & Gentile, Á. (2020). Knowledge and management of fever in parents of children under 5 years of age at a children's hospital. *Archivos Argentinos De Pediatría*, *118*(2), 89–94.
<https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.89>

Cendejas-Hernandez, J., Sarafian, J. T., Lawton, V. G., Palkar, A., Anderson, L. G., Larivière, V., & Parker, W. (2022). Paracetamol (acetaminophen) use in infants and children was

never shown to be safe for neurodevelopment: A systematic review with citation tracking. *European Journal of Pediatrics*, 181(5), 1835–1857. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04407-w>

Chapron, A., Brochard, M., Rousseau, C., Rousseau, A.-C., Brujean, M., Fiquet, L., & Gandemer, V. (2018). Parental reassurance concerning a feverish child: Determinant factors in rural general practice. *BMC Family Practice*, 19(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0686-1>

Clarke, R. T., Van den Bruel, A., Bankhead, C., Mitchell, C. D., Phillips, B., & Thompson, M. J. (2016). Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 101(10), 894–901. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311251>

Cohen, A. L., Budnitz, D. S., Weidenbach, K. N., Jernigan, D. B., Schroeder, T. J., Shehab, N., & Pollock, D. A. (2008). National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 152(3), 416–421. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.041>

Craig, J. V., Lancaster, G. A., Williamson, P. R., & Smyth, R. L. (2000). Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: Systematic review. *BMJ: British Medical Journal*, 320(7243), 1174–1178. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1174>

Dagan, R., Powell, K. R., Hall, C. B., & Menegus, M. A. (1985). Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *The Journal of Pediatrics*, 107(6), 855–860. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80175-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80175-x)

- Dallimore, J., Ebmeier, S., Thayabaran, D., Bellomo, R., Bernard, G., Schortgen, F., Saxena, M., Beasley, R., Weatherall, M., & Young, P. (2018). Effect of active temperature management on mortality in intensive care unit patients. *Critical Care and Resuscitation : Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 20(2), 150–163. [https://doi.org/10.1016/S1441-2772\(23\)00758-5](https://doi.org/10.1016/S1441-2772(23)00758-5)
- Das, R. R., Panigrahi, I., & Naik, S. S. (2014). The Effect of Prophylactic Antipyretic Administration on Post-Vaccination Adverse Reactions and Antibody Response in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 9(9), e106629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106629>
- de Bont, E. G. P. M., Dinant, G.-J., Elshout, G., van Well, G., Francis, N. A., Winkens, B., & Cals, J. W. L. (2018). Booklet for Childhood Fever in Out-of-Hours Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Annals of Family Medicine*, 16(4), 314–321. <https://doi.org/10.1370/afm.2265>
- de Leeuw, T. G., Dirckx, M., Gonzalez Candel, A., Scoones, G. P., Huygen, F. J. P. M., & de Wildt, S. N. (2017). The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Pediatric Anesthesia*, 27(12), 1193–1201. <https://doi.org/10.1111/pan.13257>
- Delaney, K. M., Bober, J. G., Koos, J. A., & Hom, J. (2023). The prevalence for the risk of serious infection in hypothermic infants ≤ 60 days: A systematic review. *Academic Emergency Medicine*, 30(1), 40–44. <https://doi.org/10.1111/acem.14547>
- Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. (2017). *S2k-Leitlinie zur Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts (PID). Version 1.0*(Registernummer 112 – 001). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/112-001>

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. (2018). *Mein Kind hat Fieber*. DGKJ.

<https://www.dgkj.de/eltern/dgkj-elterninformationen/elterninfo-fieber>

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI, Berner, R., Bialek, R., Härtel, C.,

Heininger, U., Huppertz, H., Liese, J., Nadal, D., & Simon, A. (2018a). 5 Diagnostic

Stewardship—Erregerdiagnostik. In *DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und*

Jugendlichen (7. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-0038-151108

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI, Berner, R., Bialek, R., Härtel, C.,

Heininger, U., Huppertz, H., Liese, J., Nadal, D., & Simon, A. (2018b). 37 Fieber unklarer

Ursache. In *DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* (7. Aufl.). Georg

Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-0038-151140

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI, Berner, R., Bialek, R., Härtel, C.,

Heininger, U., Huppertz, H., Liese, J., Nadal, D., & Simon, A. (2018c). 38 Fieber ohne

Fokus beim Säugling und Kleinkind. In *DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und*

Jugendlichen (7. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-0038-151141

Dhanrajani, A., & Yeung, R. S. M. (2017). Revisiting the role of steroids and aspirin in the

management of acute Kawasaki disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(5), 547–

552. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000425>

Dieckmann, R. A., Brownstein, D., & Gausche-Hill, M. (2010). The pediatric assessment

triangle: A novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatric Emergency*

Care, 26(4), 312–315. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181d6db37>

Doran, T. F., De Angelis, C., Baumgardner, R. A., & Mellits, E. D. (1989). Acetaminophen: More

harm than good for chickenpox? *The Journal of Pediatrics*, 114(6), 1045–1048.

[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80461-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80461-5)

- Dubnov-Raz, G., Somech, R., Warschawski, Y., Eisenberg, G., & Bujanover, Y. (2011). Clinical characteristics of children with 2009 pandemic H1N1 influenza virus infections. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, *53*(4), 426–430. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03271.x>
- Duong, Q. A., Pittet, L. F., Curtis, N., & Zimmermann, P. (2022). Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, *85*(3), 213–300. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>
- Eichenauer, D. A., & Böll, B. (2023). [Diagnostics and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis]. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*, *64*(11), 1077–1084. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01596-w>
- Evans, S. S., Repasky, E. A., & Fisher, D. T. (2015). Fever and the thermal regulation of immunity: The immune system feels the heat. *Nature Reviews. Immunology*, *15*(6), 335–349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>
- Fernández, A., Ares, M. I., Garcia, S., Martinez-Indart, L., Mintegi, S., & Benito, J. (2017). The Validity of the Pediatric Assessment Triangle as the First Step in the Triage Process in a Pediatric Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, *33*(4), 234–238. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000717>
- Fitzgerald, D. A. (2007). Aspirin and Reye syndrome. *Paediatric Drugs*, *9*(3), 205–206. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00009>
- Garcia, M. N., Philpott, D. C., Murray, K. O., Ontiveros, A., Revell, P. A., Chandramohan, L., & Munoz, F. M. (2015). Clinical predictors of disease severity during the 2009-2010

A(H1N1) influenza virus pandemic in a paediatric population. *Epidemiology and Infection*, 143(14), 2939–2949. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000114>

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie & Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. (2021). *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. 1.* <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/166-004.html>.

Gibson, J. P. (1956). How much bed rest is necessary for children with fever? *The Journal of Pediatrics*, 49(3), 256–261. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(56\)80181-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(56)80181-9)

Gong, J., Ma, L., Li, M., Ma, L., Chen, C., Zhao, S., Zhou, Y., & Cui, Y. (2022). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated acute kidney injury in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(2), 117–127. <https://doi.org/10.1002/pds.5385>

Graham, Burrell, C. J., Douglas, R. M., DeBelle, P., & Davies, L. (1990). Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *The Journal of Infectious Diseases*, 162(6), 1277–1282. <https://doi.org/10.1093/infdis/162.6.1277>

Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21(3), 201–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>

Green, C., Krafft, H., Guyatt, G., & Martin, D. (2021). Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLOS ONE*, 16(6), e0245815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245815>

- Gwiasda, M., Schwarz, S., Büssing, A., Jenetzky, E., Krafft, H., Hamideh Kerdar, S., Rathjens, L., Boehm, K., & Martin, D. (2022). Changing knowledge and attitudes about childhood fever: Testing a video instruction before its application in a health app. *GMS Journal for Medical Education*, *39*(2), Doc25. <https://doi.org/10.3205/zma001546>
- Hajdu, S., Holinka, J., Reichmann, S., Hirschl, A. M., Graninger, W., & Presterl, E. (2010). Increased temperature enhances the antimicrobial effects of daptomycin, vancomycin, tigecycline, fosfomycin, and cefamandole on staphylococcal biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *54*(10), 4078–4084. <https://doi.org/10.1128/AAC.00275-10>
- Hanson, D. F. (1997). Fever, Temperature, and the Immune Response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *813*(1), 453–464. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51733.x>
- Hashimoto, R., Suto, M., Tsuji, M., Sasaki, H., Takehara, K., Ishiguro, A., & Kubota, M. (2021). Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, *180*(4), 987–997. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03845-8>
- Hiller, M. G., Caffery, M. S., & Bégué, R. E. (2019). A Survey About Fever Knowledge, Attitudes, and Practices Among Parents. *Clinical Pediatrics*, *58*(6), 677–680. <https://doi.org/10.1177/0009922819834276>
- Huppertz, H.-I. (2021). Fever of unknown origin. *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ Der Deutschen Gesellschaft Für Kinderheilkunde*, *169*(5), 416–425. <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01145-5>

- Huppler, A. R., Eickhoff, J. C., & Wald, E. R. (2010). Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. *Pediatrics*, *125*(2), 228–233. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1070>
- Hymczak, H., Gołąb, A., Mendrala, K., Plicner, D., Darocha, T., Podsiadło, P., Hudziak, D., Gocoł, R., & Kosiński, S. (2021). Core Temperature Measurement-Principles of Correct Measurement, Problems, and Complications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(20), 10606. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010606>
- Ishizaki, Y., Yanagimoto, Y., Fujii, Y., Yamamoto, M., & Kaneko, K. (2022). Psychogenic fever and postural tachycardia syndrome among school-aged children and adolescents with fever of unknown origin. *BioPsychoSocial Medicine*, *16*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13030-022-00238-1>
- Jiang, Q., Cross, A. S., Singh, I. S., Chen, T. T., Viscardi, R. M., & Hasday, J. D. (2000). Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infection and Immunity*, *68*(3), 1265–1270. <https://doi.org/10.1128/iai.68.3.1265-1270.2000>
- Juujärvi, S., Saarela, T., Hallman, M., & Aikio, O. (2022). Trial of paracetamol for premature newborns: Five-year follow-up. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *35*(25), 5210–5212. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1875444>
- Kanabar, D. J. (2017). A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, *25*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>

Kaneda, Y., Tsuji, S., & Oka, T. (2009). Age distribution and gender differences in psychogenic fever patients. *BioPsychoSocial Medicine*, 3, 6. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-3-6>

King, C. K., Glass, R., Bresee, J. S., Duggan, C., & Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 52(RR-16), 1–16.

King, D. (2013). Question 2: Does a failure to respond to antipyretics predict serious illness in children with a fever? *Archives of Disease in Childhood*, 98(8), 644–646. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304497>

Kinmonth, A. L., Fulton, Y., & Campbell, M. J. (1992). Management of feverish children at home. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 305(6862), 1134–1136. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6862.1134>

Kılıç, Ö., İşeri Nepesov, M., Ulukapı, H. B., Özdemir, Z. C., Bör, Ö., & Dinleyici, E. Ç. (2021). Paediatric Agranulocytosis Associated with Metamizole Treatment. *Paediatric Drugs*, 23(1), 105–110. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00431-1>

Kluger, M. J., Ringler, D. H., & Anver, M. R. (1975). Fever and Survival. *Science*, 188(4184), 166–168.

Kokolus, K. M., Capitano, M. L., Lee, C.-T., Eng, J. W.-L., Waight, J. D., Hylander, B. L., Sexton, S., Hong, C.-C., Gordon, C. J., Abrams, S. I., & Repasky, E. A. (2013). Baseline tumor growth and immune control in laboratory mice are significantly influenced by subthermoneutral housing temperature. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences of the United States of America, 110(50), 20176–20181.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1304291110>

Kötter, T., da Costa, B. R., Fässler, M., Blozik, E., Linde, K., Jüni, P., Reichenbach, S., & Scherer, M. (2015). Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(4), e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>

Koufoglou, E., Kourlaba, G., & Michos, A. (2021). Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: A systematic review. *Pneumonia (Nathan Qld.)*, 13(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00085-8>

Krafft, H. S., Raak, C. K., Jenetzky, E., Längler, A., & Martin, D. D. (2022). Warming up for a better fever: A randomized pilot study in pediatric oncology. *Pilot Feasibility Stud*, 8(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s40814-022-01144-7>

Krafft, H. S., Raak, C. K., & Martin, D. D. (2022). Hydrotherapeutic Heat Application as Support in Febrile Patients: A Scoping Review. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*. <https://doi.org/10.1089/jicm.2022.0565>

Kramer, M. S., Naimark, L. E., Roberts-Bräuer, R., McDougall, A., & Leduc, D. G. (1991). Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet (London, England)*, 337(8741), 591–594. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91648-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91648-e)

Lachmann, H. J. (2017). Periodic fever syndromes. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 31(4), 596–609. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.12.001>

- Ladhani, S. N., Henderson, K. L., Muller-Pebody, B., Ramsay, M. E., & Riordan, A. (2019). Risk of invasive bacterial infections by week of age in infants: Prospective national surveillance, England, 2010-2017. *Archives of Disease in Childhood*, *104*(9), 874–878. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316191>
- Leante-Castellanos, J. L., Martínez-Gimeno, A., Cidrás-Pidré, M., Martínez-Munar, G., García-González, A., & Fuentes-Gutiérrez, C. (2017). Central-peripheral Temperature Monitoring as a Marker for Diagnosing Late-onset Neonatal Sepsis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *36*(12), 293–297. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001688>
- Lierl, M. (2007). Periodic fever syndromes: A diagnostic challenge for the allergist. *Allergy*, *62*(12), 1349–1358. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01534.x>
- Lipovy, B., Holoubek, J., Hanslianova, M., Cvanova, M., Klein, L., Grossova, I., Zajicek, R., Bukovcan, P., Koller, J., Baran, M., Lengyel, P., Eimer, L., Jandova, M., Kostal, M., Brychta, P., & Borilova Linhartova, P. (2021). Impact of Antibiotics Associated with the Development of Toxic Epidermal Necrolysis on Early and Late-Onset Infectious Complications. *Microorganisms*, *9*(1), 202. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010202>
- Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Fleming-Dutra, K. E., Shehab, N., Sapiano, M. R. P., & Budnitz, D. S. (2019). US Emergency Department Visits for Adverse Drug Events From Antibiotics in Children, 2011-2015. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, *8*(5), 384–391. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy066>
- Lundgren, M., Steed, L. J., Tamura, R., Jonsdottir, B., Gesualdo, P., Crouch, C., Sjöberg, M., Hansson, G., Hagopian, W. A., & Ziegler, A. G. (2017). Analgesic antipyretic use among

- young children in the TEDDY study: No association with islet autoimmunity. *BMC pediatrics*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0884-y>
- Luo, S., Ran, M., Luo, Q., Shu, M., Guo, Q., Zhu, Y., Xie, X., Zhang, C., & Wan, C. (2017). Alternating Acetaminophen and Ibuprofen versus Monotherapies in Improvements of Distress and Reducing Refractory Fever in Febrile Children: A Randomized Controlled Trial. *Paediatric Drugs*, 19(5), 479–486. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0237-1>
- Lutz, M., Grünewald, I., Lenze, F., Heinzow, H., Ullerich, H., Kabar, I., Schmidt, H. H., & Tepas, P.-R. (2022). Unmasking of Metamizole-Induced Liver Injury by Simultaneous Development of Characteristic Agranulocytosis. *Current Drug Safety*. <https://doi.org/10.2174/1574886317666220606150721>
- Mackowiak, P. A., & Boulant, J. A. (1996). Fever's glass ceiling. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 22(3), 525–536. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.3.525>
- Mackowiak, P. A., Chervenak, F. A., & Grünebaum, A. (2021). Defining Fever. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(6), ofab161. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab161>
- Macy, E., & Poon K-Y, T. (2009). Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects. *The American Journal of Medicine*, 122(8), 778.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.034>
- Martin, D., Wachtmeister, J., Ludwigs, K., & Jenetzky, E. (2020). The FeverApp registry–ecological momentary assessment (EMA) of fever management in families regarding conformity to up-to-date recommendations. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01269-w>

- McDonnell, L., Gilkes, A., Ashworth, M., Rowland, V., Harries, T. H., Armstrong, D., & White, P. (2021). Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*, *13*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>
- Meessen, E. C. E., Warmbrunn, M. V., Nieuwdorp, M., & Soeters, M. R. (2019). Human Postprandial Nutrient Metabolism and Low-Grade Inflammation: A Narrative Review. *Nutrients*, *11*(12), 3000. <https://doi.org/10.3390/nu11123000>
- Meremikwu, M., & Oyo-Ita, A. (2003). Physical methods for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, CD004264. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004264>
- Michelson, K. A., Neuman, M. I., Pruitt, C. M., Desai, S., Wang, M. E., DePorre, A. G., Leazer, R. C., Sartori, L. F., Marble, R. D., Rooholamini, S. N., Woll, C., Balamuth, F., Aronson, P. L., & Febrile Young Infant Research Collaborative. (2021). Height of fever and invasive bacterial infection. *Archives of Disease in Childhood*, *106*(6), 594–596. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318548>
- Misurac, J. M., Knoderer, C. A., Leiser, J. D., Nailescu, C., Wilson, A. C., & Andreoli, S. P. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *The Journal of Pediatrics*, *162*(6), 1153–1159, 1159.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.069>
- Miyamoto, H., Ogawa, M., Maruta, K., Nikaido, Y., Yamamoto, C., Taniguchi, H., & Yoshida, S. (1995). Temperature effects on Legionella pneumophila killing by and multiplication in phagocytes of guinea pigs. *Microbiology and Immunology*, *39*(9), 647–654. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1995.tb03252.x>

- Möhler, R., Jenetzky, E., Schwarz, S., Gwiasda, M., Rathjens, L., Szoke, H., & Martin, D. (2022). Parental Confidence in Relation to Antipyretic Use, Warning Signs, Symptoms and Well-Being in Fever Management-Results from an App-Based Registry. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14502. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114502>
- Moslemi, F., Alijaniha, F., Naseri, M., Kazemnejad, A., Charkhkar, M., & Heidari, M. R. (2019). Citrus aurantium Aroma for Anxiety in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(8), 833–839. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0061>
- Müller, & Seifert. (1966). Körpertemperatur. In *Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Bearbeitet von Hans Freiherr von Kress* (69. Aufl., S. 6). J. F. Bergmann München.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Fever in under 5s: Assessment and initial management. *NICE guideline*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>
- Nijman, R. G., Tan, C. D., Hagedoorn, N. N., Nieboer, D., Herberg, J. A., Balode, A., von Both, U., Carrol, E. D., Eleftheriou, I., Emonts, M., van der Flier, M., de Groot, R., Kohlmaier, B., Lim, E., Martínón-Torres, F., Pokorn, M., Strle, F., Tsolia, M., Yeung, S., ... PERFORM consortium. (2023). Are children with prolonged fever at a higher risk for serious illness? A prospective observational study. *Archives of Disease in Childhood*, 108(8), 632–639. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325343>
- Niven, D. J., Gaudet, J. E., Laupland, K. B., Mrklas, K. J., Roberts, D. J., & Stelfox, H. T. (2015). Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: A systematic review

and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163(10), 768–777.

<https://doi.org/10.7326/M15-1150>

Nourjah, P., Ahmad, S. R., Karwoski, C., & Willy, M. (2006). Estimates of acetaminophen (Paracetomal)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(6), 398–405. <https://doi.org/10.1002/pds.1191>

Ochoa-Sangrador, C., & Fernández-Rodríguez, A. (2022). Efficacy of bladder stimulation techniques for urine collection from infants: A systematic review and meta-analysis. *Emergencias: Revista De La Sociedad Espanola De Medicina De Emergencias*, 34(2), 128–135.

Offringa, M., Newton, R., Cozijnsen, M. A., & Nevitt, S. J. (2017). Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003031.pub3>

Ostberg, J. R., & Repasky, E. A. (2006). Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 55(3), 292–298. <https://doi.org/10.1007/s00262-005-0689-y>

Palazzi, D. L., McClain, K. L., & Kaplan, S. L. (2003). Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(3), 306–312. <https://doi.org/10.1086/345903>

Parker, W., Anderson, L. G., Jones, J. P., Anderson, R., Williamson, L., Bono-Lunn, D., & Konsoula, Z. (2023). The Dangers of Acetaminophen for Neurodevelopment Outweigh Scant Evidence for Long-Term Benefits. *Children (Basel, Switzerland)*, 11(1), 44. <https://doi.org/10.3390/children11010044>

- Patel, E., Jones Iij, J. P., Bono-Lunn, D., Kuchibhatla, M., Palkar, A., Cendejas Hernandez, J., Sarafian, J. T., Lawton, V. G., Anderson, L. G., Konsoula, Z., Reissner, K. J., & Parker, W. (2022). The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): A narrative review of direct and indirect evidence. *Minerva Pediatrics*, *74*(6), 774–788. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.22.06932-4>
- Pecoraro, V., Petri, D., Costantino, G., Squizzato, A., Moja, L., Virgili, G., & Lucenteforte, E. (2021). The diagnostic accuracy of digital, infrared and mercury-in-glass thermometers in measuring body temperature: A systematic review and network meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, *16*(4), 1071–1083. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02556-0>
- Perrott, D. A., Piira, T., Goodenough, B., & Champion, G. D. (2004). Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children’s pain or fever: A meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *158*(6), 521–526. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.521>
- Peters, M. J., Woolfall, K., Khan, I., Deja, E., Mouncey, P. R., Wulff, J., Mason, A., Agbeko, R. S., Draper, E. S., Fenn, B., Gould, D. W., Koelewyn, A., Klein, N., Mackerness, C., Martin, S., O’Neill, L., Ray, S., Ramnarayan, P., Tibby, S., ... FEVER Investigators on behalf of the Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). (2019). Permissive versus restrictive temperature thresholds in critically ill children with fever and infection: A multicentre randomized clinical pilot trial. *Critical Care (London, England)*, *23*(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2354-4>
- Plaisance, K. I., Kudaravalli, S., Wasserman, S. S., Levine, M. M., & Mackowiak, P. A. (2000). Effect of antipyretic therapy on the duration of illness in experimental influenza A,

- Shigella sonnei, and Rickettsia rickettsii infections. *Pharmacotherapy*, 20(12), 1417–1422. <https://doi.org/10.1592/phco.20.19.1417.34865>
- Plaisance, K. I., & Mackowiak, P. A. (2000). Antipyretic Therapy: Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. *Archives of Internal Medicine*, 160(4), 449. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.449>
- Pohl, J., Bischoff, P., Oellinger, R., Schoening, W., Lurje, G., Pratschke, J., Horst, D., Tacke, F., & Wree, A. (2022). Liver Transplantation for Metamizole induced Acute Liver Failure. *Transplantation Proceedings*, 54(7), 1854–1858. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.04.028>
- Polderman, K. H., & Herold, I. (2009). Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine*, 37(3), 1101–1120. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
- Raak, C., Scharbrodt, W., Berger, B., Boehm, K., & Martin, D. (2022). The use of calf compresses for gentle fever reduction- What do we know? A scoping review. *Collegian*, 29(5), 598–611. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2022.01.010>
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen Hepatotoxicity. *Seminars in liver disease*, 39(2), 221–234. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679919>
- Rambod, M., Pasyar, N., Karimian, Z., & Farbood, A. (2023). The effect of lemon inhalation aromatherapy on pain, nausea, as well as vomiting and neurovascular assessment in patients for lower extremity fracture surgery: A randomized trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04047-z>

- Rambod, M., Rakhshan, M., Tohidinik, S., & Nikoo, M. H. (2020). The effect of lemon inhalation aromatherapy on blood pressure, electrocardiogram changes, and anxiety in acute myocardial infarction patients: A clinical, multi-centered, assessor-blinded trial design. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39, 101155. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101155>
- Ramos, S. F., Araújo-Neto, F. de C., Aires-Moreno, G. T., de Araújo, D. C. S. A., Lima, E. da C., & de Lyra, D. P. (2021). Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: A cohort study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 43(5), 1293–1301. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01249-8>
- Regateiro, F. S., Marques, M. L., & Gomes, E. R. (2020). Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(7), 481–487. <https://doi.org/10.1159/000507445>
- Richardson, M., & Pursell, E. (2015). Who's afraid of fever? *Archives of Disease in Childhood*, 100(9), 818–820. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307483>
- Rosenbloom, E., Finkelstein, Y., Adams-Webber, T., & Kozer, E. (2013). Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 17(6), 585–588. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.008>
- Rosenfeld-Yehoshua, N., Barkan, S., Abu-Kishk, I., Booch, M., Suhami, R., & Kozer, E. (2018). Hyperpyrexia and high fever as a predictor for serious bacterial infection (SBI) in children-a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 177(3), 337–344. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3098-x>

- Rzechorzek, N. M., Thrippleton, M. J., Chappell, F. M., Mair, G., Ercole, A., Cabeleira, M., CENTER-TBI High Resolution ICU (HR ICU) Sub-Study Participants and Investigators, Rhodes, J., Marshall, I., & O'Neill, J. S. (2022). A daily temperature rhythm in the human brain predicts survival after brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, *145*(6), 2031–2048. <https://doi.org/10.1093/brain/awab466>
- Sakkat, A., Alquraini, M., Aljazeera, J., Farooqi, M. A. M., Alshamsi, F., & Alhazzani, W. (2021). Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*, *61*(7), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.016>
- Sarrell, E. M., Wielunsky, E., & Cohen, H. A. (2006). Antipyretic treatment in young children with fever: Acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *160*(2), 197–202. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.2.197>
- Schredl, M., & Erlacher, D. (2020). Fever Dreams: An Online Study. *Frontiers in Psychology*, *11*, 53. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00053>
- Schrör, K. (2007). Aspirin and Reye syndrome: A review of the evidence. *Paediatric Drugs*, *9*(3), 195–204. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00008>
- Schulman, C. I., Namias, N., Doherty, J., Manning, R. J., Li, P., Li, P., Elhaddad, A., Alhaddad, A., Lasko, D., Amortegui, J., Dy, C. J., Dlugasch, L., Baracco, G., & Cohn, S. M. (2005). The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: A randomized, prospective study. *Surgical Infections*, *6*(4), 369–375. <https://doi.org/10.1089/sur.2005.6.369>

- Sebode, M., Reike-Kunze, M., Weidemann, S., Zenouzi, R., Hartl, J., Peiseler, M., Liwinski, T., Schulz, L., Weiler-Normann, C., Sterneck, M., Lohse, A. W., & Schramm, C. (2020). Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *86*(7), 1406–1415. <https://doi.org/10.1111/bcp.14254>
- Sherbash, M., Furuya-Kanamori, L., Nader, J. D., & Thalib, L. (2020). Risk of wheezing and asthma exacerbation in children treated with paracetamol versus ibuprofen: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Pulmonary Medicine*, *20*(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1102-5>
- Shi, D., Zhang, L.-Y., & Li, H.-X. (2020). Diagnostic test accuracy of new generation tympanic thermometry in children under different cutoffs: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, *20*(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02097-7>
- Simon, A., Both, U. von, Hufnagel, M., & Hübner, J. (2016). „Antibiotic Stewardship“: Zwingend für die Pädiatrie. *Deutsches Ärzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/PersInfek.2016.05.27.07>
- Simon, A., Forster, J., & Liese, J. (2021). Antibiotic Stewardship (ABS) in der stationären Kinder- und Jugendmedizin. *Pädiatrie up2date*, *16*(01), 39–53. <https://doi.org/10.1055/a-0892-1155>
- Singh, M., Varukolu, S., Chauhan, A., Jaiswal, N., Pradhan, P., Mathew, J. L., & Singh, M. (2021). Paracetamol exposure and asthma: What does the evidence say? An overview of systematic reviews. *Pediatric Pulmonology*, *56*(10), 3189–3199. <https://doi.org/10.1002/ppul.25595>

- Sipahi Cimen, S., Yucel, E., Ozceker, D., Suleyman, A., Hizli Demirkale, Z., Sayili, U., Guler, N., Ozdemir, C., & Tamay, Z. U. (2021). Behind the scene: Paracetamol hypersensitivity in children. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 32(1), 177–185. <https://doi.org/10.1111/pai.13330>
- Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse drug reactions in children—A systematic review. *PloS One*, 7(3), e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>
- Stanley, Jackson, G. G., Panusarn, C., Rubenis, M., & Dirda, V. (1975). Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA*, 231(12), 1248–1251.
- Stanley, R., Pagon, Z., & Bachur, R. (2005). Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatric Emergency Care*, 21(5), 291–294. <https://doi.org/10.1097/01.pec.0000159073.47691.38>
- Steinkellner, C., Schlömmner, C., & Dünser, M. (2020). Anamnese und klinische Untersuchung in der Notfall- und Intensivmedizin. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 115(7), 530–538. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00731-x>
- Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgereit, F., & Pongratz, G. (2010). Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of Internal Medicine*, 267(6), 543–560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x>
- Sullivan, J. E., Farrar, H. C., the Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, & Committee on Drugs. (2011). Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics*, 127(3), 580–587. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852>

- Tan, Braithwaite, I., McKinlay, C. J. D., & Dalziel, S. R. (2020). Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(10), e2022398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22398>
- Tan, L., Liao, F., Long, L., Ma, X., Peng, Y., Lu, J., Qu, H., & Fu, C. (2023). Essential oils for treating anxiety: A systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11, 1144404. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1144404>
- Tapia, G., Størdal, K., Mårild, K., Kahrs, C. R., Skrivarhaug, T., Njølstad, P. R., Joner, G., & Stene, L. C. (2018). Antibiotics, acetaminophen and infections during prenatal and early life in relation to type 1 diabetes. *International Journal of Epidemiology*, 47(5), 1538–1548. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy092>
- Taylor, B., Abbott, G. D., Kerr, M. M., & Fergusson, D. M. (1977). Amoxicillin and cotrimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: Placebo-controlled trial. *British Medical Journal*, 2(6086), 552–554. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6086.552>
- Trippella, G., Ciarcià, M., de Martino, M., & Chiappini, E. (2019). Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 217. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00217>
- Universitätsklinikum Erlangen. (2024a). *Ibuprofen*. [Kinderformularium.de](https://kinderformularium.de). <https://kinderformularium.de/monographie/5153/ibuprofen>

Universitätsklinikum Erlangen. (2024b). *Paracetamol*. Kinderformularium.de.

<https://kinderformularium.de/monographie/4830/paracetamol>

Ussat, M., Vogtmann, C., Gebauer, C., Pulzer, F., Thome, U., & Knüpfer, M. (2015). The role of elevated central-peripheral temperature difference in early detection of late-onset sepsis in preterm infants. *Early Human Development*, *91*(12), 677–681. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.09.007>

van der Flier, M. (2021). Neonatal meningitis: Small babies, big problem. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, *5*(6), 386–387. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00092-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00092-4)

Vicens-Blanes, F., Miró-Bonet, R., & Molina-Mula, J. (2022). Analysis of the perceptions, knowledge and attitudes of parents towards fever in children: A systematic review with a qualitative meta-synthesis. *Journal of Clinical Nursing*. <https://doi.org/10.1111/jocn.16271>

Watts, R., Robertson, J., & Thomas, G. (2003). Nursing management of fever in children: A systematic review. *International Journal of Nursing Practice*, *9*(1), S1-8. <https://doi.org/10.1046/j.1440-172x.2003.00412.x>

Weber, S., Benesic, A., Neumann, J., & Gerbes, A. L. (2021). Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Safety*, *44*(6), 669–680. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01049-z>

Wirrell, E. C. (2016). Treatment of Dravet Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *43*(S3), S13–S18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.249>

Wong, T., Stang, A. S., Ganshorn, H., Hartling, L., Maconochie, I. K., Thomsen, A. M., & Johnson, D. W. (2014). Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile

children. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(3), 675–729.

<https://doi.org/10.1002/ebch.1978>

Zhao, L., Jones, J. P., Anderson, L. G., Konsoula, Z., Nevison, C. D., Reissner, K. J., & Parker, W.

(2024). Acetaminophen causes neurodevelopmental injury in susceptible babies and children: No valid rationale for controversy. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 67(3),

126–139. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.01319>

Zhen, C., Xia, Z., Ya Jun, Z., Long, L., Jian, S., Gui Ju, C., & Long, L. (2015). Accuracy of infrared

tympanic thermometry used in the diagnosis of Fever in children: A systematic review

and meta-analysis. *Clinical Pediatrics*, 54(2), 114–126.

<https://doi.org/10.1177/0009922814545492>

Ziesenitz, V. C., Zutter, A., Erb, T. O., & van den Anker, J. N. (2017). Efficacy and Safety of

Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatric Drugs*, 19(4), 277–290.

<https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3>

Versionsnummer: 1.0
Erstveröffentlichung: 05/2025
Nächste Überprüfung geplant: 04/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

15. Anhänge

15.1. Pädiatrisches Dreieck

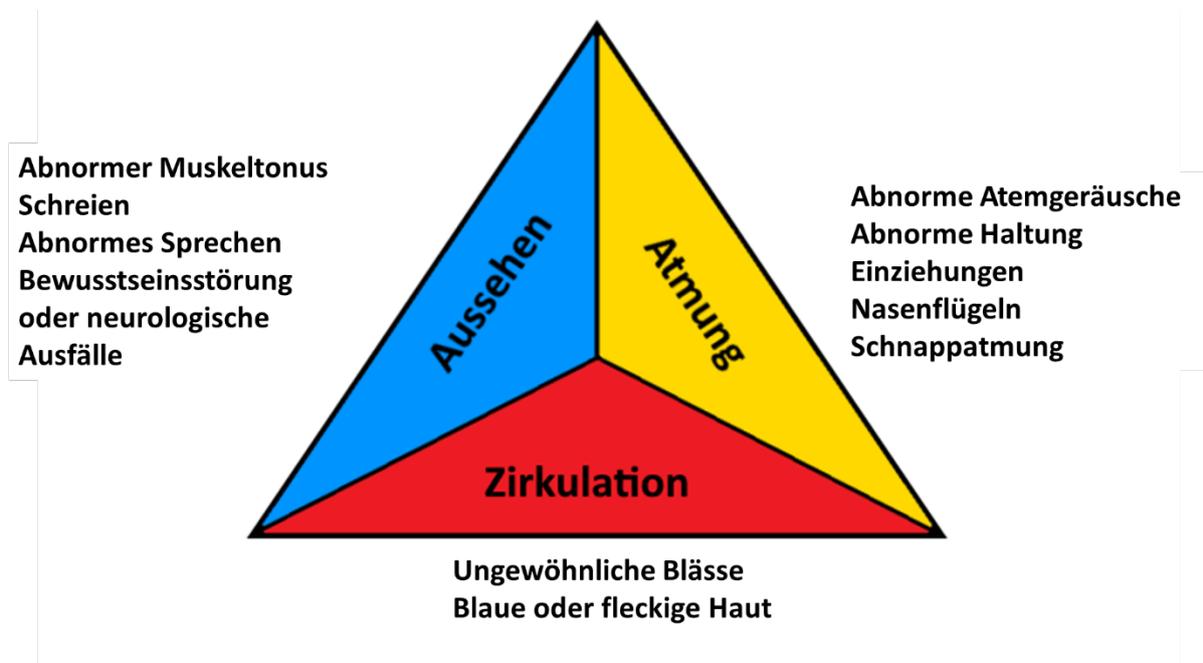


Abbildung 1: Pädiatrisches Dreieck adaptiert nach Dieckmann et al. (Dieckmann et al., 2010). Bei Erstkontakt eines fiebernden Kindes oder Jugendlichen erfolgt eine Beurteilung des Gesundheitszustandes. Dabei ist das Pädiatrische Dreieck (engl. pediatric assessment triangle, kurz PAT) ein einfacher, schneller und leicht zu erlernender Beurteilungsalgorithmus zur Ersteinschätzung, ob es sich im jeweiligen Fall um eine bedrohliche Verschlechterung mit der Gefahr bleibender Schäden handelt. Es ist jedoch nicht effektiv validiert.

15.2. Leitlinienreport mit Evidenztabellen

Der Leitlinienreport ist ein eigenes, auf der AWMF-Webseite zu dieser Leitlinie zu findendes Dokument.