

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:416–425
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01145-5>
Angenommen: 17. Februar 2021
Online publiziert: 11. März 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion
F. Zepp, Mainz



Hans-Iko Huppertz
Bremen, Deutschland

Fieber unklarer Genese

Fieber bedeutet eine Erhöhung der Körpertemperatur, rektal oder am Trommelfell gemessen, auf mindestens 38,0 °C, in anderer Definition mindestens 38,3 °C oder sogar 38,5 °C. Besteht Fieber weiter, wenn nach der initialen Diagnostik keine Diagnose gestellt werden konnte, oder wenn die eingeleitete Therapie zu keiner Besserung geführt hat, steigt meist die Beunruhigung der Eltern und manchmal auch des behandelnden Arztes. Diese Situation tritt i. Allg. erst nach 5 bis 7 Tagen ein. Dann wird die Arbeitsdiagnose „Fieber unbekannter Genese“ formuliert: Es muss Fieber vorhanden sein und länger dauern als erwartet.

Vorbemerkungen

Die folgenden Überlegungen gelten nicht für Neugeborene und junge Säuglinge. In dieser Altersgruppe ist Fieber unklarer Ursache sehr selten. Einerseits, weil diese Kinder selten Fieber entwickeln, andererseits weil primär entzündliche Erkrankungen in dem Altersfenster sehr selten sind. Wenn doch Fieber auftritt, ist die Häufigkeit schwerer bakterieller Infektionen viel höher, bis zu 15 %, sodass im Unterschied zu älteren Kindern evtl. früh und schon vor dem Erregernachweis eine antibiotische Therapie eingeleitet werden soll [7]. Ebenfalls gesondert zu betrachten, sind Kinder mit angeborener, erworbener oder iatrogener Abwehrschwäche sowie behinderte Kinder und Jugendliche.

Zur weiteren Abklärung des Fiebers muss zunächst die gesamte Krankenge-

schichte wieder aufgerollt werden. Dazu gehören eine erneute Erhebung einer zudem erweiterten Anamnese, eine ausführliche physikalische Untersuchung sowie die Zusammenstellung bisher erhobener apparativer und Laborbefunde.

Vorgeschichte

Grundsätzlich muss sichergestellt sein, dass tatsächlich Fieber vorliegt. Dieses soll mehrfach durch fachkundige Mitarbeiter gemessen und dokumentiert worden sein. Anschließend soll mit dem Führen eines Fieberprotokolls begonnen werden. Dabei ist besondere Sorgfalt darauf zu legen, die Eltern in der korrekten Fiebermessung zu unterweisen und ihnen entsprechende Vordrucke oder eine App zur Dokumentation zur Verfügung zu stellen. Bei der ersten Evaluation sollen besonders Hinweise auf eine potenziell schwerwiegende Erkrankung beachtet werden, die ein beschleunigtes Management erfordern (■ Tab. 1).

Persistierend hohes Fieber über mehrere Tage oder sogar länger kann ein Anzeichen für einen schwerwiegenden generalisierten Prozess sein. Fieberspitzen können täglich oder alle 2 Tage auftreten und sollten an einen Abszess, M. Still, systemischen Lupus erythematodes, bei entsprechender Reiseanamnese an Malaria oder andere Erkrankungen denken lassen. Wenn das Fieber über einige Tage bis manchmal Wochen auftritt, von Phasen der Beschwerdefreiheit gefolgt ist und schließlich in ähnlicher Form wieder beginnt, sollte an die seltenen, aber oft gut behandelbaren monogenetischen episodischen Fiebersyndrome gedacht wer-

den. Soweit labortechnisch verfügbar, geben die aus Monozyten und Granulozyten stammenden S-100-Proteine gute Hinweise auf das Vorliegen autoinflammatorischer Erkrankungen [8]. Klinisch ähnlich mit regelmäßiger Wiederkehr des Fiebers verlaufen die zyklische Neutropenie oder das häufige PFAPA-Syndrom (*periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis*).

» Übergänge von einer Pyrophobie der Eltern zum Münchhausen-by-Proxy-Syndrom sind fließend

Die Analyse des Fieberprotokolls kann auch den Hinweis geben, dass die Ursache in einer Serie von Virusinfektionen liegt, die u. a. bei erhöhter Exposition nach Beginn des Kindertagesstätten- oder Schulbesuchs auftreten. Wenn es nicht gelungen ist, Fieber in einem professionellen Umfeld mehrfach zu dokumentieren, und die Eltern von fortbestehendem Fieber berichten, kann es sein, dass die Eltern aus Angst um ihr Kind den Charakter des Fiebers übertreiben, um eine erneute sorgfältige Untersuchung zu erlangen. Fließend sind Übergänge von einer zwanghaften Furcht vor Fieber (Pyrophobie) zum Münchhausen-by-Proxy-Syndrom, bei dem die Eltern neben der Manipulation der Fiebermessung (Febrifactia) auch die Gesundheit des Kindes gefährden können, um bei ihm tatsächlich Temperaturerhöhungen zu provozieren. Dies ist i. Allg. nur im Rahmen einer stationären Aufnahme und guter Überwachung abklärbar.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Warnhinweise für einen potenziell gefährlichen Verlauf des Fiebers unklarer Ursache. (Nach Chusid [6])

Evaluations-schritte	Befunde
Anamnese	Gewichtsverlust
	Schlafstörung
	Lokalisierte Schmerzen
	Länger als 5 Tage bestehendes hohes Fieber
	Auslandsaufenthalt
Physikalische Untersuchung	Hepatosplenomegalie
	Lymphknotenschwellung
	Trommelschlegelfinger
	Lokalisierter Befund
Laborbefunde	Anämie
	Ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung
	Ausgeprägte Lymphopenie
	Thrombopenie oder starke Thrombozytose
	Starke Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
	Starke Konzentrationserhöhung des CRP (≥ 100 mg/l) oder des Prokalzitons
	Hypalbuminämie
	Erhöhung des Gesamt-IgG
	Starke Erhöhung der Ferritinkonzentration
	Erniedrigung der Fibrinogen- oder Erhöhung der D-Dimeren-Konzentration
Konzentrationserhöhung von LDH oder Harnsäure	

CRP C-reaktives Protein, LDH Laktatdehydrogenase

Wichtige Hinweise zur Ursache des Fiebers können Fragen nach folgenden Einzelheiten ergeben:

- Medikamenteneinnahme, akut oder in der Dauertherapie, auch akzidentell innerhalb oder außerhalb des eigenen Haushalts,
- Vorhandensein von Fremdmaterial im Körper wie Shunts, Katheter, Platten, Nägel oder Herzklappen,
- Hinweise für ein gestörtes Immunsystem, angeboren, erworben oder iatrogen,
- Reisen, besonders ins Ausland,
- Ernährungsbesonderheiten und evtl. Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel,
- unvollständiger oder fehlender Impfschutz,
- Exposition gegenüber Tuberkulose oder „human immunodeficiency virus“ (HIV),
- Vorhandensein von Haustieren oder Besuch von Streichelzoo oder Bauernhof. Die Bedeutung der atypisch verlaufenden Infektionen mit *Bartonella henselae* wird häufig noch unterschätzt [12],

- Vergiftung mit im Haushalt verfügbaren Substanzen wie Organophosphaten,
- Drogenexposition.
- sexueller Missbrauch.

Die bisherige Diagnostik und Therapie werden genau nachvollzogen, einschließlich Einsicht in vorhandene Ergebnisse. Bei vorangegangener pharmakologischer Behandlung sind potenzielle Fehler bezüglich Verordnung, Durchführung und Compliance zu eruieren, um die mögliche Unwirksamkeit dieser Therapie einschätzen zu können. Es ist hilfreich, wenn die gesamte Anamnese mehr als einmal und, wenn möglich, auch von anderen Bezugspersonen des Kindes erhoben wird. Insbesondere Jugendliche sollten auch in Abwesenheit der Erziehungsberechtigten in einer angenehmen Umgebung berichten können.

Physikalische Untersuchung

Die physikalische Untersuchung des Kindes sollte ausführlich sein, was gleichzeitig die Möglichkeit bietet, Kind und El-

tern näher kennenzulernen. Nach Feststellung der Körpermaße und Vitalparameter erlaubt die Auswertung des gelben Untersuchungsheftes die Feststellung von Perzentilenabweichungen und ggf. ihren Beginn sowie zusammen mit dem Impfausweis die Beurteilung der Kontinuität und Qualität der Vorsorge. Bei der Beurteilung von Atem- und Herzfrequenz muss ihr Ansteigen proportional zur Körpertemperatur berücksichtigt werden [3]. Das Kind sollte zur körperlichen Untersuchung vollständig entkleidet werden. Weltanschaulichen Vorbehalten der Eltern oder großer Scheu des Kindes oder Jugendlichen sollte der Untersucher so entgegenkommen, dass z. B. durch Wechsel des Untersuchers/der Untersucherin oder Mehrzeitigkeit Bedenken ernst genommen werden. Es dürfen keine Körperregion und kein Organsystem ausgelassen werden. Ziel muss es sein, am Ende einen vollständigen Befund, einschließlich der Geschlechtsmerkmale, zu erheben. Das umfasst immer Inspektion, Palpation, Auskultation, ab dem Lebensalter von etwa einem Jahr Perkussion und Untersuchung der Funktion des Bewegungsapparates. Dazu sind auch Lampe, Spatel und Reflexhammer zu nutzen.

» In die physikalische Untersuchung sind alle Körperregionen und alle Organsysteme einzubeziehen

Alle lokalen Beschwerden, einschließlich des Lymphsystems, müssen vollständig abgeklärt werden. Wichtig ist die Feststellung selbst eines evtl. nur diskreten Meningismus und fokaler neurologischer Veränderungen. Eventuell müssen die Untersuchungen kurzfristig wiederholt werden, wenn Kind und Eltern entspannter sind. Die Untersuchungen des Bewegungsapparates und der Haut sind von besonderer Bedeutung mit Hinweisen für örtliche Schmerzen, Schwellungen, Rötungen, Petechien, Blutergüssen, Ausschlägen, Papeln oder passive und aktive Bewegungseinschränkungen. Flüchtige Befunde sind unmittelbar fotografisch in guter Qualität zu dokumentieren. Dazu

darf nur im begründeten Ausnahmefall das eigene Handy verwandt werden; die so entstandenen Bilder müssen rasch auf das Krankenhausinformationssystem übertragen und auf dem Handy gelöscht werden. Die Befunde sollten möglichst mit einer Kamera besserer Qualität erneut dokumentiert werden.

Die Abklärung von Organbefunden erfordert oft die korrekte Gewinnung von Untersuchungsmaterial. Die nachfolgenden Kriterien sind nicht nur für die weitere Planung der Abklärung wichtig, sondern mit ihnen muss auch die Aussagekraft vorangegangener Maßnahmen beurteilt werden.

- Häufig sind Nieren und Harnwege bei Fieber unklarer Ursache betroffen. Der korrekten Uringewinnung kommt große Bedeutung zu. Einzig der suprapubisch gewonnene Urin kann bei Säuglingen und Kleinkindern eine Harnwegsinfektion sicher ausschließen, es sei denn, die infizierte Niere hat durch Obstruktion keinen Anschluss.
- Der Ausschluss einer Meningitis erfordert immer eine Lumbalpunktion. Diese sollte bei Verdacht nicht verzögert werden.

Die durch suprapubische Punktion oder Lumbalpunktion gewonnenen Materialien sind außerordentlich wertvoll und können auf diese Art nicht rasch wieder gewonnen werden. Entsprechend ist die sorgfältige Planung der weiteren Analyse wesentlich.

- Bei Verdacht auf Infektionen am Bewegungsapparat soll Material vom Ort des Geschehens, also aus dem Gelenk-Cavum oder subperiostal, immer vor Gabe eines Antibiotikums entnommen werden. Allerdings gibt es Fälle, in denen z. B. der befallene Muskel im Rahmen einer Pyomyositis so tief im kleinen Becken verborgen ist, dass er kaum mit einer Nadel erreichbar ist.
- Die Entnahme von Blutkulturen sollte den Leitlinien gemäß erfolgen. Bei Verdacht auf Endokarditis sind altersabhängig angemessen erhöhte Volumina möglichst parallel an 2 verschiedenen Körperstellen abzunehmen.

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:416–425 <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01145-5>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

H.-I. Huppertz

Fieber unklarer Genese

Zusammenfassung

Fieber unklarer Genese wird diagnostiziert, wenn das Fieber (meist definiert als Körpertemperatur $\geq 38,3^\circ\text{C}$, gemessen rektal oder am Trommelfell) länger dauert als erwartet, also nach 5 bis 10 Tagen. Die Ursachensuche kann sich schwierig gestalten und bedarf der erhöhten Aufmerksamkeit des erfahrenen Allgemeinpädiaters in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Infektiologen, Rheumatologen und Onkologen, der Pflege, Radiologen und anderen. In etwa der Hälfte der Fälle findet sich am Ende doch eine Infektion; weitere Ursachen sind primär entzündliche oder onkologische sowie nichtentzündliche Erkrankungen. Einzelne Ursachen mit der Gefahr des schweren Verlaufs müssen sofort behandelt werden. Ansonsten gibt es ein klares Primat der Diagnostik, die klug geplant und sowohl zielstrebig als auch breit durchgeführt wird. Anamnese, physikalischer Befund, Laborbestimmungen,

apparative Diagnostik, bildgebende und histologische Untersuchungen können zur Diagnose beitragen. Die Eltern sind durch die Ungewissheit hindurchzuführen, und dem Kind sollte die Situation möglichst erleichtert werden. Es kommen auch Spontanheilungen vor. Die probatorische Gabe von Antibiotika führt selten zur Besserung. Nach weitgehendem Ausschluss von Infektion, Malignom und zunehmendem Leiden unter dem Fieber selbst, können bei hoher Entzündungsaktivität, unter dem Verdacht auf einen hyperergen Status und nach ausführlicher Aufklärung Glukokortikoide angesetzt werden. Das Management des Fiebers unklarer Genese ist eine der großen Herausforderungen der Pädiatrie.

Schlüsselwörter

Körpertemperatur · Infektion · Entzündung · Malignom · Glukokortikoide

Fever of unknown origin

Abstract

Fever of unknown origin is diagnosed when the fever (mostly defined as an elevated body temperature $\geq 38.3^\circ\text{C}$ measured by rectal or tympanic route) lasts longer than expected, i.e. 5–10 days after the onset of fever. The search for the cause can be difficult and necessitates the special attention of an experienced general pediatrician in collaboration with specialists in pediatric infectious diseases, rheumatic diseases and oncology, nursing personnel, radiologists and others. In approximately half of the cases an infectious cause is finally found; other causes are primarily inflammatory, malignant and noninflammatory diseases. Individual causes with the imminent threat of a severe course should be treated immediately. For the other cases the diagnostic evaluation is paramount, which is wisely planned and executed with determination and openness. The patient history, physical examination, laboratory

and device-based diagnostics, imaging and histological examinations can contribute to the final diagnosis. The parents must be escorted through a period of uncertainty and the child should be comforted wherever possible. Spontaneous recovery is also possible. The probatory administration of antibiotics rarely leads to an improvement. After extensive exclusion of infections and malignancies and increasing suffering from the fever itself, prescription of glucocorticoids may be justified in cases of high inflammatory activity, under the suspicion of a hyperergic state and after detailed informed consent. The management of fever of unknown origin is one of the greatest challenges in pediatrics.

Keywords

Body temperature · Infection · Inflammation · Malignancy · Glucocorticoids

Eventuell sind zur Vervollständigung der Untersuchung weitere pädiatrische Spezialitäten wie Infektiologie, Rheumatologie, Onkologie oder andere Disziplinen (z. B. Ophthalmologie zum Ausschluss einer Uveitis) zu beteiligen.

Initiale apparative und Laboruntersuchungen

Bereits am ersten Tag der Abklärung des Fiebers unklarer Ursache sollen einige Basislaborwerte ermittelt werden, weil sie die weitere Abklärung und ihre

Tab. 2 Akute Ursachen von Fieber mit hohem Risiko eines ungünstigen Verlaufs

Diagnose	Gefahr
Sepsis	Schock, Tod, fokale Schäden
Endokarditis	Klappenzerstörung, Herzinsuffizienz
Meningitis	Taubheit, Hydrozephalus, Krampfleiden, Tod
Arthritis	Knorpelzerstörung, Präarthrose
Osteomyelitis	Osteolyse, pathologische Fraktur
Pyelonephritis	Sepsis, Hypertonie
Peritonitis	Ileus, Schock, Bridenileus, Tod
Mastoiditis	Meningitis, Sinusvenenthrombose
Typhus	Blutung, Darmperforation, Endokarditis, Meningitis, Tod
Tuberkulose	Miliartuberkulose, Hydrozephalus, Tod
Kawasaki-Erkrankung	Koronaraneurysmen, Myokardinfarkt, Tod
Systemischer Lupus erythematoses	Akutes Nierenversagen, zerebrale Krise, Tod
Hämophagozytose/ Makrophagenaktivierungssyndrom	Zytokinsturm, Multiorganversagen, Tod
Malaria	Zerebrale Beteiligung, Tod
Malignome	Verschlechterung der Prognose

Geschwindigkeit beeinflussen können (■ **Infobox 1**). Mithilfe dieser Untersuchungen kann das Vorliegen von Malignomen wie Leukämie oder Lymphomen unwahrscheinlich gemacht, die Stärke der Entzündungsaktivität eingeschätzt oder die Beteiligung häufig betroffener und essenzieller Organsysteme wie ableitende Harnwege und Herz erfasst werden. Zudem zeigen sich Warnhinweise für einen potenziell gefährlichen Verlauf. Auch wenn der Fieberbeginn schon mehrere Tage zurückliegt, sollten hochakute, eigentlich sofort auszuschließende Ursachen erneut in Erwägung gezogen werden (■ **Tab. 2**), denn manchmal verlaufen sie weniger dramatisch und entwickeln sich allmählich, sodass sie initial nicht erkenntlich waren oder vergessen wurden. Manchmal ist die Erkennung erschwert, weil besondere Bedingungen den Verlauf modifiziert haben, wie z. B. abgeschwächte oder mit niedriger Infektionsdosis auftretende Erreger, Teilimmunität, niedrige Dosis einer Vergiftung oder teilweise Wirksamkeit einer inkonsequent begründeten oder durchgeführten Therapie. Eine erhöhte Prokalzitoninkonzentration weist auf eine Blutstrominfektion hin [15].

Bei einzelnen Erkrankungen muss sofort die notwendige Therapie eingeleitet werden, häufig eine auch parenterale Rehydratation. Liegt eine Sepsis und/oder ein systemisches inflammatorisches

Response-Syndrom (SIRS) vor, sollte das Kind auf der pädiatrischen Intensivstation betreut werden. Im Fall des Verdachts auf Malaria ist in Absprache mit einem pädiatrischen Infektiologen nach Materialgewinnung mit der Therapie zu beginnen. Eine therapierefraktäre Kawasaki-Erkrankung erfordert die erneute Immunglobulingabe, zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS), Glukokortikoiden und evtl. Zytokinantagonisten. Eine unterschätzte Erkrankung ist das Makrophagenaktivierungssyndrom, auch sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) genannt, das nach viralen oder bakteriellen Infektionen, aber auch bei Vorliegen von Autoimmunerkrankungen wie M. Still auftritt. Sehr hohe Ferritinspiegel sind pathognomonisch. Es soll rasch eine immunsuppressive Therapie begonnen werden.

Weitere Abklärung

Die weitere Abklärung ist nach den initial erhobenen Befunden zu planen und muss individualisiert werden. Dabei sollte sich der Untersucher informieren, welche Differenzialdiagnosen noch infrage kommen könnten und was bisher evtl. noch nicht bedacht wurde [9]. Es ist sinnvoll, die Anamnese täglich zu ergänzen, das Kind täglich erneut zu untersuchen sowie die Beobachtungen von Pflegen-

Infobox 1 Laborwerte und apparative Untersuchungen^a. (Nach Attard et al. [2])

- Urinuntersuchung, einschließlich Mikroskopie und Kultur
- Großes Blutbild mit mikroskopischer Untersuchung des Differenzialblutbilds durch eine kundige Person
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Ferritin, Prokalzitonin
- Blutkulturen
- Laktatdehydrogenase, Harnsäure, Kreatinin, Transaminasen
- Antinukleäre Antikörper
- D-Dimere
- Interferon- γ -Release Assay (IGRA) und/oder Tuberkulinhauttest
- Epstein-Barr-Virus (EBV)-Serologie
- Elektrokardiographie
- Ultraschall des Abdomens/der Harnwege und evtl. weiterer Regionen: Sonographie des Schädels oder des Bewegungsapparates und Echokardiographie je nach Beschwerden
- Thoraxröntgen

^aDie Untersuchungsergebnisse sollen (abhängig von Anamnese und klinischem Befund) initial vorhanden sein oder die entsprechenden Untersuchungen im Rahmen der Abklärung des Fiebers unklarer Ursache sofort eingeleitet oder durchgeführt werden sollen. Die Liste ist je nach Ergebnis von Anamnese und Befund sowie je nach Dringlichkeit zu ergänzen. Weitere Maßnahmen finden sich in ■ **Tab. 3**.

den, Krankengymnasten, Erziehern oder anderen in die Überlegungen einzubeziehen. Hilfreich ist die Diskussion der erhobenen Befunde in einer Gruppe erfahrener Kinderärzte. Zudem sollten Befunde von hinzugezogenen Spezialisten wie Radiologen, Pathologen, Pharmakologen, Labormedizinern und Mikrobiologen gemeinsam mit diesen im Lichte der klinischen Fragestellung besprochen werden. Wenn kein Fortschritt erkennbar ist, sind Sorgfalt und Systematik notwendig, um die Ursache des Fiebers doch noch zu finden.

Falls bereits eine Therapie begonnen wurde, sollte diese genau dokumentiert werden: Welche Dosen des oder der Medikamente sind wann gegeben worden? So kann eine mögliche medikamentenbedingte Modifikation des Verlaufs beurteilt werden. Vor Fortführung bereits gegebener Antibiotika soll die Indikation sorgfältig überprüft werden. Oft ist es

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 3 Weiterführende diagnostische Maßnahmen, die durchgeführt werden können, wenn nach den initialen Maßnahmen (Infobox 1) keine Diagnose gestellt werden konnte^a

Anamnese	Wiederholung, auch mit anderen Bezugspersonen Familienstammbaum
Untersuchungen	Wiederholung, besondere Beachtung von Veränderungen zur Voruntersuchung
Laborbestimmungen	Wiederholung des großen Blutbilds mit Ausstrich Wiederholung der Urinuntersuchung Test auf okkultes Blut und fäkale Inflammationsparameter Ergänzung der blutchemischen Bestimmungen Blutgasanalyse Wiederholung und Ergänzung der Entzündungsparameter Eisenstoffwechsel, bei hohem Ferritinspiegel besonders die Tendenz beachten Katecholaminstoffwechsel Schilddrüsenstoffwechsel SLE-Diagnostik mit ds-DNA-Antikörper, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La, Anti-U1-RNP Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA) Gerinnungsuntersuchung Hämolyseparameter Gesamt-Immunglobuline G, A und M; Impfantikörpertiter z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Pneumokokken oder Masern; Leukozyten-Oberflächenmarker; C3, C4, CH50; Granulozytenfunktionstest Weitere Blutkulturen Lumbalpunktion Stuhlkulturen Rachenabstrich Erweiterte Infektionsdiagnostik mit Serologie oder Direktnachweis einschlägiger Erreger wie EBV, CMV, HIV, Hepatitisviren, Parvovirus, Yersinien, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Brucella</i> , <i>Borrelia recurrentis</i> oder <i>B. duttoni</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Leishmania</i> , Malaria diagnostik, Einsatz moderner Verfahren wie 16S-rRNA-Sequenzierung oder MALDI-TOF-MS zur raschen Identifikation auch seltener bakterieller Erreger
Apparative Diagnostik	Erweiterung von Ultraschallbefunden Ergänzung von Röntgenbefunden CT des Thorax Kranielle Bildgebung Ganzkörper-MRT [13] ¹⁸ FDG-Positronen-Emissions-Tomographie [4] Knochenmarkpunktion Elektroenzephalographie Spaltlampenuntersuchung Endoskopie von Ösophagus, Magen und Duodenum sowie von Dickdarm und terminalem Ileum Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage Biopsie der Lymphknoten, Haut oder betroffener Organe

¹⁸FDG Fluoresoxyglucose, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, HIV Humanes Immundefizienz-Virus, MALDI-TOF-MS Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time-of-Flight Mass Spectrometry, SLE systemischer Lupus erythematodes

^aGeschwindigkeit, Auswahl und Reihenfolge der Abklärung sind vom Allgemeinzustand des Patienten und der vermuteten Ursache abhängig

ratsam sie abzusetzen, da sie vermutlich bei fortbestehender fieberhafter Erkrankung unwirksam sind, die weitere klinische und mikrobiologische Diagnostik beeinträchtigen können und manchmal selbst Ursache des Fiebers oder von Nebenwirkungen werden können. Besteht hingegen eine Sepsis oder eine schwerwiegende bakterielle Infektion eines Organs, muss manchmal die Auswahl der Antibiotika und/oder ihre Applikation geändert werden. Fiebersenkende Medikamente können dem Patienten die Situation erleichtern. Meist ist es aber sinnvoll, diese zunächst abzusetzen, um das Krankheitsbild, einschließlich des Fiebers, beobachten können. Wenn danach das Fieber erneut pharmakologisch gesenkt werden soll, um das Wohlbefinden des Kindes zu verbessern, wird nur ein Mittel in expliziter Indikation und Dosierung angesetzt. Sind bereits Glukokortikoide verabreicht worden, ist das weitere Vorgehen individuell zu entscheiden. Wenn möglich, sollen sie ebenfalls abgesetzt werden.

» Jede scheinbar unbedeutende Einzelheit kann zum entscheidenden Hinweis werden

Allen lokalisierten Auffälligkeiten ist nachzugehen. Auch scheinbar unbedeutende Einzelheiten oder geringfügige Abweichungen können zum entscheidenden Hinweis werden und die weitere Abklärung in eine andere, erfolgreiche Richtung drängen. Dabei ist es gleichzeitig wichtig, sich am Anfang nicht zu früh auf eine Verdachtsdiagnose festzulegen. Die nun vorhandenen Erkenntnisse sollen wie folgt bearbeitet werden:

- Unklare Aspekte der Anamnese werden vervollständigt.
- Erhobene lokale Befunde werden mithilfe bildgebender Verfahren und Funktionsteste abgeklärt.
- Eine erste Einteilung in nichtentzündliche und entzündliche Ursachen ist anhand der Entzündungsparameter möglich. Es kann bereits vermutet werden, ob die Entzündung eher infektiös oder primär entzündlich ist. Es gibt erste Hinweise auf ein mögliches Malignom.

Tab. 4 Mögliche infektiöse Ursachen von Fieber unklarer Ursache bei Kindern, gegliedert nach zusätzlichen örtlichen Auffälligkeiten

Lokalbefund	Beispiele	Anmerkung
Meningitis	Ungewöhnliche Erreger: Leptospiren, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Amöben (nach dem Schwimmen), lymphozytäre Choriomeningitis, <i>Cryptococcus</i> Parameningeale Infektion: subduraler oder epiduraler Abszess, Mastoiditis, vertebrale Osteomyelitis, Diszitis	–
Halslymphknotenschwellung	EBV, CMV, Toxoplasma, HIV, Adenovirus	–
Pharyngotonsillitis	Streptokokken der Gruppen A, C und G (nicht im Schnelltest erfasst), <i>Arcanobacterium</i> (nicht penicillinempfindlich), Fusobakterien (Mundbodenabszess)	–
Pneumonie	Fremdkörper, Sequester, zystische Lungenfehlbildungen, chronische Aspiration, ungewöhnliche Erreger: <i>Legionella</i> , <i>Chlamydomyxa pneumoniae</i> oder <i>Cp. psittaci</i> , SARS-CoV-2, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Pilze wie <i>Aspergillus</i>	–
Herz	Endokarditiserreger	Rücksprache mit Labor sinnvoll: lange Bebrütungsdauer und ungewöhnliche Keime
Magen/Darm	Ungewöhnliche Erreger: Lamblien, <i>Entamoeba</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Aeromonas</i> , Vibrionen „Versteckte“ Abszesse periappendikal oder im kleinen Becken	–
Hepatosplenomegalie	Viele Viren, <i>Bartonella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Leishmania donovani</i> , Cholangitis, Leberabszess	Oft Hinweis auf eine primär entzündliche oder maligne Ursache
Nieren/Harnwege	Ungewöhnliche Erreger und Abszesse	Bei Obstruktion evtl. unauffälliger Urin
Bewegungsapparat	Ungewöhnliche Erreger: <i>Kingella kingae</i> , Myositis durch Influenzaviren	–
Haut	Rattenbissfieber durch Streptobazillen, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und Verwandte (Verbrennung, Ecthyma)	–
Ohne, oft sepsisartig, SIRS	Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Brucellen, Gramnegative, <i>Pseudomonas</i> , Rickettsien, Malaria, toxisches Schocksyndrom, verschiedene Viren	–

CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, HIV „human immunodeficiency virus“, SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“

– Aus der Kombination mehrerer Befunde, also z. B. erhöhte Konzentrationen der Entzündungsparameter und örtliche bzw. organbezogene Auffälligkeiten, ergibt sich evtl. eine Verdachtsdiagnose.

In **Tab. 3** sind über die in **Infobox 1** genannten Untersuchungen hinausgehende Ansätze aufgeführt, die nicht alle verfolgt werden müssen, die aber bei fortbestehender Unklarheit bedacht und ggf. angewandt werden können.

Schon vor 10 Jahren wurde über die Möglichkeit berichtet, die Ursache des

Fiebers mithilfe einer PET/CT mit dem In-vivo-Diagnostikum Fluorodesoxyglucose (¹⁸FDG-) zu finden [10]. Obwohl bisher noch keine endgültige Bewertung der Methode möglich und die Strahlenbelastung zu berücksichtigen ist, kann sie bei entzündlichen Ursachen zur Entdeckung des betroffenen Gewebes oder Organs [4] eingesetzt werden. Bei Fehlen eines identifizierten Fokus im PET/CT folgt nicht selten später ein spontanes Verschwinden des Fiebers.

Obwohl es für den individuellen Patienten unerheblich ist, mit welcher Häufigkeit die vermutete oder gefundene Er-

krankung vorkommt, hilft es dem nach einer Ursache suchenden Arzt zu wissen, welche unter den über 200 verschiedenen Ursachen häufig vorkommt. Etwa 50 % der Fälle sind infektiös bedingt, 9 % primär entzündlich („rheumatisch“), 6 % durch ein Malignom [5]. Bei etwa einem Viertel wird keine eindeutige Diagnose gestellt. Je nach Vorselektion kann der Anteil der primär entzündlichen oder onkologischen Fälle auch höher sein [1].

» Etwa 50 % der Fälle sind infektiös bedingt, 9 % primär entzündlich und 6 % durch ein Malignom

In **Tab. 4** finden sich Beispiele für Infektionen, gegliedert nach dem meistbeteiligten Organsystem. In **Tab. 5** sind Erkrankungen aufgeführt, die primär entzündlich, nichtentzündlich oder neoplastisch bedingt sind und bei Fieber unklarer Ursache zu berücksichtigen sind.

Je nach Zustand wird das Kind auf der peripheren Station oder der Intensivstation betreut. Es ist wichtig, immer auf eine ausreichende Hydratation zu achten und den im Fieber erhöhten Kalorienbedarf zu decken, wenn notwendig, auch über eine parenterale Ernährung. Bei Bettlägerigkeit sollte Krankengymnastik angeboten und der Kalziumstoffwechsel beobachtet werden. Es kann je nach Dauer auch eine psychologische Unterstützung von Kind und Eltern sinnvoll sein.

Wenn das beschriebene Untersuchungsprogramm ohne fassbares Ergebnis abgearbeitet wurde, wird meist vorgeschlagen, Antibiotika zu versuchen, z. B. ein Carbapenem und Doxycyclin. Im Allgemeinen bleiben solche Versuche erfolglos; verschwindet das Fieber doch, war dies möglicherweise der Spontanverlauf. Bei hoher Entzündungsaktivität ist es manchmal gerechtfertigt, unter der Verdachtsdiagnose einer hyperergen Reaktion Glukokortikoide zu verabreichen, die bei gutem Ansprechen für Kind und Familie erlösend wirken können. Vorher sind die Eltern darüber aufzuklären, dass sich unter der immunsuppressiven Wirkung eine noch nicht gefundene infektiöse Ursache verstärken kann. Zudem

Tab. 5 Nicht infektiöse Erkrankungen, die bei der Abklärung des Fiebers unklarer Ursache zu bedenken sind

Einteilung	Beispiele	Anmerkungen
Primär entzündliche Erkrankungen	Kawasaki-Erkrankung (KD), chronisch-entzündliche Darmerkrankung, M. Still, systemischer Lupus erythematodes, M. Behçet, Schoenlein-Henoch-Purpura, andere Vaskulitiden, nichtbakterielle Osteomyelitis, Sarkoidose, akutes rheumatisches Fieber (ARF), hämophagozytäre Lymphohistiozytose/Makrophagenaktivierungssyndrom	Bei Verdacht auf KD rasche Gabe von 2 g/kgKG IgG Bei Verdacht auf ARF sollen frühzeitig Glukokortikoide zur Unterdrückung der Karditis eingesetzt werden
Vergiftungen	Anticholinergika (Medikamente, Pflanzen, Pflanzenschutzmittel, Kampfstoffe), Atropin, Kokain, Salizylate „Drug fever“ [3]	Hohes Verdachtspotenzial notwendig, da frühzeitig Gegenmaßnahmen einzuleiten sind
Metabolische Erkrankungen	Diabetische Ketoacidose, Durstfieber, Schweißdrüsenunterfunktion, Dysautonomiesyndrome, zentrales Fieber, maligne Hyperthermie, Thyreotoxikose	Unmittelbar nach Diagnosestellung sind Gegenmaßnahmen einzuleiten
Malignome	Akute lymphatische Leukämie, Lymphom, Ewing-Sarkom, Neuroblastom	Der Radiologe sollte die Verdachtsdiagnose Ewing-Sarkom kennen

kann das Kind bei guter Unterdrückung des Fiebers in eine Steroidabhängigkeit geraten, mit Wiederanstieg des Fiebers beim Versuch des Absetzens oder der Dosisverminderung.

» Circa ein Viertel aller Fälle von Fieber unklarer Ursache bei Kindern bleibt ohne Diagnose

Auf den ersten Blick erscheint es schwer verständlich, dass ca. ein Viertel aller Fälle von Fieber unklarer Ursache bei Kindern in den großen Statistiken auch nach der Abklärung ohne Diagnose bleibt. Man fragt sich, was aus diesen Kindern wird. Es ist nicht ungewöhnlich, dass das Fieber bei diesen Kindern nach einer gewissen Zeit von selbst verschwindet und deshalb keine weitere Diagnostik mehr durchgeführt wird. Bei Kindern im Alter bis 2 Jahre kann während der sommerlichen Saison eine sich selbst begrenzende Infektion mit Enteroviren oder Parechoviren die Ursache sein [11]. Allerdings darf natürlich nicht auf einen solchen günstigen Ausgang spekuliert werden, solange das Fieber weiterbesteht. In extremen Einzelfällen ist es sogar möglich, dass das Kind vor Stellung einer Diagnose und trotz aller Maßnahmen der pädiatrischen Intensivmedizin stirbt. In anderen Fällen könnten nach einer gewissen Zeit der Diagnostik bei einem durch das Fieber nur

teilweise beeinträchtigten Kind der Elan sowie die Leidensfähigkeit von Eltern, Kind und Ärzten erlahmen. Dann sollte die Verlegung in ein anderes Zentrum erwogen werden, wenn die Erziehungsberechtigten und der Jugendliche diesem Vorgehen zustimmen.

Fazit für die Praxis

- Die Abklärung des Fiebers unklarer Ursache gehört zu den herausforderndsten Problemen der Allgemeinpädiatrie und sollte in Kenntnis des gesamten Faches und der kooperierenden Gebiete klug und zielstrebig vorangetrieben werden. Es ist ein Zeichen von Kompetenz und Selbstreflexion, weitere Kollegen zu involvieren.
- Zum Teil werden die u. U. hohen Kosten der Abklärung als Argument angeführt, die Dauer und den Aufwand zu begrenzen oder die Abklärung sogar ambulant durchzuführen [14].
- Solange es dem Kind nicht wieder gutgeht, sollte in Absprache mit den Eltern die Diagnostik im vorgeschlagenen Umfang stationär durchgeführt werden.
- Wenn nach vollständiger Untersuchung keine Diagnose gestellt werden kann, ist es wenig wahrscheinlich, später noch eine behandelbare

infektiöse, primär entzündliche oder onkologische Ursache zu finden [16].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans-Iko Huppertz
Schwachhauser Heerstr. 163a, 28211 Bremen, Deutschland
hihuppertz@hotmail.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-I. Huppertz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Antoon JW, Peritz DC, Parson MR, Skinner AC, Lohr JA (2018) Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Hosp Pediatr* 8:135–140
2. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, Cattalini M (2018) Overview of fever of unknown origin in adult and pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 110):S10–S24
3. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS (2017) Fever in children: pearls and pitfalls. *Children* 4:81. <https://doi.org/10.3390/children4090081>
4. Chamroon W (2020) PET/Computed tomography in the evaluation of fever of unknown origin and infectious/inflammatory diseases in pediatric patients. *PET Clin* 15:361–369
5. Chow A, Robinson JL (2011) Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 7:5–10
6. Chusid MJ (2017) Fever of unknown origin in childhood. *Pediatr Clin North Am* 64:205–230
7. Esposito S et al (2018) Approach to neonates and young infants with fever without a source who are at risk for severe bacterial infection. *Mediat Inflamm*. <https://doi.org/10.1155/2018/4869329>
8. Holzinger D, Foell D, Kessel C (2018) The role of S100 proteins in the pathogenesis and monitoring of autoinflammatory diseases. *Mol Cell Pediatr*. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0085-2>
9. Huppertz HI (2021) Chronisches oder rezidivierendes Fieber. In: Michalk D, Schönau E (Hrsg) *Differentialdiagnose Pädiatrie*, 5. Aufl. Elsevier,
10. Jasper N et al (2010) Diagnostic value of 18FDG-PET-CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:36–45
11. Lafolie J et al (2018) Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: a prospective, multicenter, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 18:1385–1396
12. Lemos AP, Domingues R, Gouveia C, de Sousa R, Brito MJ (2020) Atypical bartonellosis in children: what do we know? *J Pediatr Child Health*. <https://doi.org/10.1111/jpc.15304>

13. Schaefer JF et al (2019) Whole-body MRI in children and adolescents—S1 guideline. Fortschr Röntgenstr 191:618–625
14. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T (2020) Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. World J Pediatr 16:177–184
15. Tripella G, Galli L, de Martino M, Lisi C, Chiappini E (2017) Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1400907>
16. Weakley KE, Marshall GS, Statler VA (2020) Long-term health outcomes of patients evaluated for unexplained fever in a pediatric infectious disease clinic. J Pediatr Infect Dis Soc 9:494–497

Prävention HPV-bedingter Krebserkrankungen

BZgA-Initiative LIEBESLEBEN informiert über Impfung gegen Humane Papillomviren

In Deutschland erkranken jedes Jahr rund 7.850 Menschen an Krebs, der durch Humane Papillomviren (HPV) bedingt ist. In der ärztlichen Praxis kann dieses Krebsrisiko durch frühzeitige Beratung und Impfung deutlich reduziert werden. Die KV-Impfsurveillance belegt jedoch, dass 2018 bundesweit lediglich 43 Prozent der 15-jährigen Mädchen vollständig gegen HPV geimpft waren. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) mit ihrer Initiative LIEBESLEBEN zur Förderung sexueller Gesundheit unterstützt Ärztinnen und Ärzte bei der Beratung zur HPV-Impfung durch digitale Informationsangebote und kostenlose Printmaterialien.

Humane Papillomviren können sexuell übertragen werden

Infektionen mit Humanen Papillomviren gehören weltweit zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen (STI). Die meisten verlaufen symptomlos und heilen innerhalb von zwei Jahren von selbst aus. Jedoch können HPV-Infektionen auch persistieren und über Krebsvorstufen zu Plattenepithelkarzinomen im Anogenitalbereich oder in der Mundhöhle und im Rachen führen. Bei Frauen wird das Zervixkarzinom zu nahezu 100 Prozent durch HPV verursacht.

Impfung für Mädchen und Jungen gleichermaßen wichtig

Die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion steigt bereits mit den ersten sexuellen Kontakten deutlich an. In Körperflüssigkeiten oder Hautschüppchen dringen die Viren über Mikroverletzungen der Haut bzw.

Schleimhaut ein und infizieren die Epithelzellen der Basalzellschicht. Das bedeutet, dass auch durch sehr engen Körperkontakt und trotz Kondomnutzung beim Geschlechtsverkehr HP-Viren übertragen werden können. Es wird angenommen, dass sich die meisten sexuell aktiven Menschen im Laufe des Lebens mindestens einmal mit HP-Viren infizieren. Wer geimpft ist, schützt nicht nur sich selbst, sondern kann auch künftige Sexualpartnerinnen und -partner nicht mehr anstecken.

Impfung von STIKO empfohlen und von Krankenversicherern übernommen

Den besten Schutz entfaltet die HPV-Impfung, wenn der Körper noch nicht mit HP-Viren in Kontakt gekommen ist. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die HPV-Impfung daher für Mädchen und Jungen zwischen 9 und 14 Jahren. Nicht geimpfte Jugendliche können die HPV-Impfung bis zum Alter von einschließlich 17 Jahren nachholen. Die Krankenversicherungen tragen die Kosten bei Mädchen und Jungen zwischen 9 und 17 Jahren.

Weiterführende Informationen und Materialien zu Humanen Papillomviren und den Schutzmöglichkeiten bietet die BZgA unter:

www.liebesleben.de/fachkraefte

Quelle: Pressemitteilung LIEBESLEBEN, 06. April 2021