

Fieberbehandlung im Kindesalter

Einleitung

Fieber gehört zu den Leitsymptomen der Kinderheilkunde und stellt oft Grund zu Konsultationen in der Praxis und Klinik dar. Ursächlich stehen Infektionskrankheiten im Vordergrund, wobei es sich sehr oft um harmlose, selbstlimitierende Erkrankungen handelt. Trotzdem ist das Auftreten febriler Temperaturen oft mit Befürchtungen und Ängsten verbunden, nicht ausschliesslich betreffend ursächlicher Erkrankung, sondern auch bezüglich möglicher Risiken durch die erhöhte Körpertemperatur per se. Dieser Umstand kann bisweilen den rationalen Einsatz antipyretischer Massnahmen erschweren. In vorliegender Arbeit sollen einige Grundlagen der Fieberbehandlung im Kindesalter zusammengefasst werden, um letztlich mögliche Merkpunkte zur antipyretischen Therapie bei ansonsten gesunden Kindern und Jugendlichen zu formulieren. Die verschiedenen Ursachen und Formen von Fieber, die mögliche diagnostische Bedeutung des Fiebert Verlaufes und insbesondere das (differential-) diagnostische Vorgehen zum Ausschluss einer schwerwiegenden Erkrankung beim Vorliegen eines Status febrilis werden hier nicht besprochen.

Grundlagen

Definitionen

Fieber stellt eine zytokin-regulierte Erhöhung der Körperkerntemperatur (durch Veränderung des Sollwertes der Thermoregulation) über das Mass der normalen zirkadianen Temperaturschwankung dar. Diese häufig angewandte Definition widerspiegelt die pathophysiologischen Mechanismen der Fie-

berentstehung, insbesondere das Vorliegen von Regulationsmechanismen. Im klinischen Alltag ist eine derartige Definition jedoch meist nicht hilfreich, insbesondere da keine quantitative Angabe gemacht wird. Hier bewährt sich die einfache Definition des Status febrilis als Körpertemperatur $> 38^{\circ}$ Celsius rektal, beziehungsweise $> 37.5^{\circ}$ Celsius axillär gemessen. Für die Messung im äusseren Gehörgang (Infrarot Ohrthermometer) werden folgende obere Grenzwerte der normalen Körpertemperatur angegeben: 38.0° C (0–2 Jahre), 37.8° C (3–10 Jahre), 37.6° C (> 10 Jahre). Geräteabhängige Unterschiede sind jedoch möglich.

Hyperpyrexie bezeichnet Zustände mit sehr starker Erhöhung der Körpertemperatur ($> 41.5^{\circ}$ C) im Rahmen von **Fieber**. Derartige Temperaturen werden nur sehr

selten erreicht, wobei ursächlich häufiger zentralnervöse Erkrankungen (Blutungen) als Infektionen vorliegen.

Hyperthermie entspricht einer vom Sollwert der hypothalamischen Thermoregulation unabhängigen und unkontrollierten Temperaturerhöhung und muss betreffend Ursachen, Risiken und Therapie strikte von Fieber/Hyperpyrexie unterschieden werden. Als Ursachen finden sich die verschiedenen Formen von Hitzeschäden, medikamentös induzierte Hyperthermie (Anticholinergika, Neuroleptika, Anästhetika) und metabolische Erkrankungen (Hyperthyreose).

Pathophysiologie

Die febrile Reaktion ist oft Bestandteil der Abläufe im Rahmen der Abwehrreaktion bei Infektionskrankheiten; nicht-infektiöse Ur-

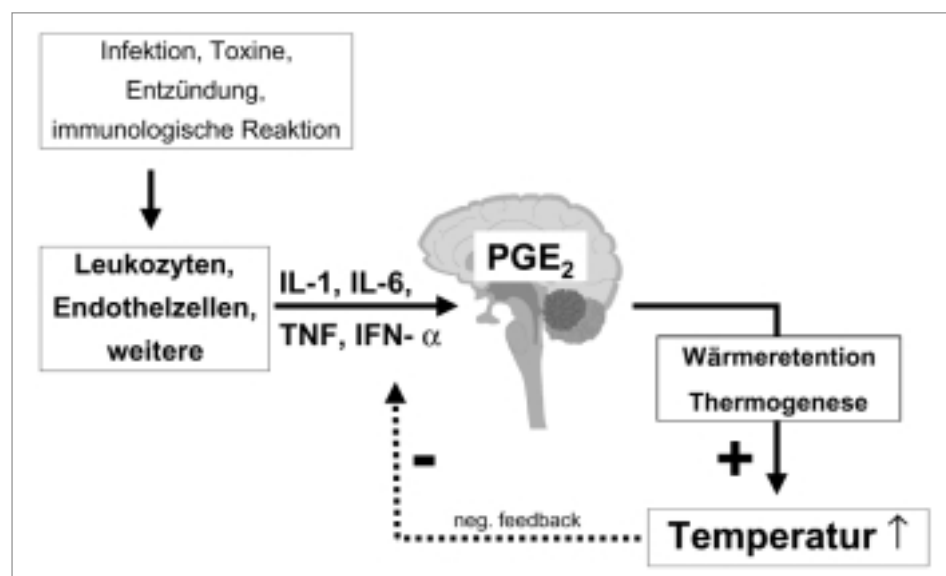


Abbildung 1: Mechanismen der Fieberentstehung: Infektiöse, toxische, entzündliche und immunologische Stimuli induzieren die Produktion/Ausschüttung pyrogener Zytokine durch Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, Endothel- und Mesenchymzellen (und weitere). Diese Zytokine führen mitunter zu vermehrter zentraler Synthese von PGE₂ und dadurch zur Erhöhung des Sollwertes der Thermoregulation im Hypothalamus. Das Vorliegen einer positiven Differenz zwischen Sollwert und aktueller Körpertemperatur induziert Wärmeretention und Thermogenese. Der dadurch vermittelte Anstieg der Körpertemperatur wird jedoch durch die temperaturabhängige Hemmung des Regelkreises limitiert (negativer feedback). [IL, Interleukin; TNF, tumor necrosis factor; IFN, Interferon]

sachen von Fieber sind insgesamt seltener. Vereinfachend führen infektiöse, toxische, entzündliche oder immunologische Stimuli zur Aktivierung einer Kettenreaktion (*Abbildung 1*) mit Produktion und Ausschüttung von Zytokinen (in diesem Zusammenhang oft als endogene Pyrogene bezeichnet) was letztlich durch Aktivierung der Cyclooxygenase zur vermehrten Produktion von Prostaglandinen aus Arachidonsäure führt. Prostaglandin E₂ (PGE₂) wird dabei für die Erhöhung des hypothalamischen Sollwertes der Thermoregulation verantwortlich gemacht. Dies führt primär zur Aktivierung von Wärmeretention (Vasokonstriktion, Verhaltensmodifikation [Körperposition, Bekleidung]) und bisweilen von Mechanismen zur Thermogenese (Metabolismus, Muskelzittern). Diese dauern bis zum Erreichen des neuen Sollwertes der Körpertemperatur an. Im Gegensatz zur Hyperthermie bestehen jedoch Regulationsmechanismen (negative Rückkoppelung), welche den Anstieg der Körpertemperatur limitieren. Nach Normalisierung des Sollwertes (spontaner Krankheitsverlauf oder durch Antipyretika) werden Thermogenese reduziert und Wärmeabgabe durch Vasodilatation, Schwitzen und Verhalten induziert.

Die febrile Reaktion als Antwort auf verschiedene Stimuli ist phylogenetisch kein neues Phänomen. Sie findet sich nicht nur bei Säugern, sondern auch bei Reptilien, Fischen, Amphibien und sogar bei einigen wirbellosen Tieren.

Antipyretische Therapie

Der Ursprung antipyretischer Therapie ist nicht abschliessend bekannt. Erste Be-

schreibungen datieren jedoch mehr als 3500 Jahre zurück, so nutzten zum Beispiel die Ägypter Weidenblätter zur Behandlung entzündlicher Zustände und Hippokrates empfahl die Anwendung von Weidenrinde als Analgetikum nach der Niederkunft und als Antipyretikum. Ebenso bestehen medizinhistorische Dokumente betreffend kühlender Massnahmen zur Linderung bei febrilen Erkrankungen.

Pharmakotherapie

Theoretisch können therapeutische Massnahmen an jedem Punkt der «Fieber-Kaskade» (*Abbildung 1*) ansetzen. Pharmakotherapeutisch kommen jedoch in erster Linie Paracetamol und Wirkstoffe aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. Unter der Bezeichnung nicht-steroidale Antirheumatika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) werden eine chemisch heterogene Gruppe von Wirkstoffen subsumiert, denen gemeinsam eine antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung ist. Hauptsächlicher Wirkungsmechanismus der NSAR ist die Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen durch Hemmung der Cyclooxygenase. Die antipyretische Wirkung soll dabei im Wesentlichen durch Hemmung der Synthese von PGE₂ (Endothelzellen cerebraler Blutgefässe) vermittelt werden. Die dadurch bewirkte Reduktion (oder Normalisierung) des Sollwertes der Thermoregulation resultiert letztlich in einer Reduktion der Körpertemperatur wie eingangs beschrieben.

Bislang wurden zwei Isoformen der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) identifi-

ziert. COX-2 wurde dabei als induzierbare Form für die Produktion von Prostaglandinen in entzündlichen Geweben verantwortlich gemacht; COX-1 galt dagegen als konstitutive Form, verantwortlich für die Produktion von Prostaglandinen im Rahmen von Regulationsmechanismen (gastrointestinale Zytrotektion, renaler Blutfluss, Thrombozytenaggregation etc.). Entsprechend wurde die antiphlogistische Wirkung der NSAR vorwiegend der Hemmung von COX-2 zugeschrieben, wogegen viele der NSAR-Nebenwirkungen mit der unspezifischen Hemmung von COX-1 in Verbindung gebracht wurden. Ein umgekehrt-proportionaler Zusammenhang zwischen Selektivität für COX-2 und Häufigkeit von Nebenwirkungen unter NSAR konnte entsprechend nachgewiesen werden. Unlängst wurde jedoch gezeigt, dass diese Einteilung nicht vollständig zutrifft. COX-1 wird nicht nur in den meisten Geweben konstitutiv exprimiert, sondern teilweise auch im Rahmen entzündlicher Reaktionen in relevantem Ausmass induziert. Umgekehrt konnte auch eine konstitutive Form von COX-2 nachgewiesen werden (Nieren, Ovar, Uterus, Gehirn, Knochen). Somit muss vom einfachen Konzept, dass therapeutische Wirkungen durch Hemmung von COX-2 und Nebenwirkungen durch jene von COX-1 zustande kommen, Abstand genommen werden. Dies hat sich auch im klinischen Alltag gezeigt (zum Beispiel renale Nebenwirkungen selektiver COX-2 Hemmer). Theoretisch sind COX-2 Hemmer auch als Antipyretika einsetzbar; unabhängig von der Indikation wurden diese jedoch für pädiatrische Patienten noch nicht systematisch untersucht und zugelassen.

Das Spektrum möglicher Nebenwirkungen von NSAR ist jedoch nicht nur vom Wirkstoff per se, sondern auch von weiteren Faktoren wie Grunderkrankung und Kommedikation abhängig. Zusammenfassend sind beim Vorliegen folgender Risikofaktoren häufiger und/oder schwerere Nebenwirkungen unter Medikation mit nicht-steroidalen Antirheumatika möglich: Vorgeschichte mit gastro-intestinalen Ulzera, gleichzeitige Medikation mit Steroiden oder Antikoagulantien, vorbestehende Nephropathie, Dehydratation. Weiterhin wurde mehrfach eine Assoziation von Medikation mit NSAR und Auftreten von Nekrotisierender Fasciitis bei Patienten mit primären Varizellen beschrieben. Die aktuellste Fall-Kontroll-Studie vermochte dies jedoch nicht zu bestätigen. Dagegen fand sich eine statistisch signifikante Assoziation von nicht-nekrotisierenden invasiven Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A und der Medikation mit Ibuprofen **und** Paracetamol. Die Bedeutung dieser Daten kann noch nicht abschliessend beurteilt werden, ein Kausalzusammenhang ist damit jedoch nicht nachgewiesen. Möglicherweise identifiziert der vermehrte Bedarf an Antipyretika Patienten mit schwerwiegendem Verlauf und erhöhtem Risiko für das Auftreten dieser Komplikationen.

Wegen der beschriebenen Assoziation mit dem Reye Syndrom ist der Einsatz von Salicylaten zur Fieberbehandlung bei infektiösen Erkrankungen im Kindesalter kontraindiziert.

Entgegen der NSAR zeigt Paracetamol eine bevorzugt zentrale Hemmung der Cyclo-

oxygenase. Dadurch können sowohl die vorwiegend antipyretische und analgetische Wirkung bei praktisch fehlender Entzündungshemmung von Paracetamol, als auch Unterschiede des Nebenwirkungsspektrums erklärt werden.

Als schwerwiegende Nebewirkung von Paracetamol steht die Hepatotoxizität im Vordergrund. Nebst akzidenteller Ueberdosierung wurde auch in zunehmender Zahl von Patienten mit Hepatotoxizität nach formal korrekter Dosierung berichtet. Eine derartige erhöhte Toxizität von Paracetamol ist bei vorbestehender Lebererkrankung, bei schwerer Malnutrition/«Fasten», bei wiederholter Anwendung und bei Co-Medikation mit Induktoren des Cytochrom P450-Systemes (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Isoniazid etc.) möglich.

Zusammenfassend sind eine Vielzahl von Pharmaka zur Behandlung von Fieber im Kindesalter verfügbar. Am besten dokumentiert sind dabei Paracetamol und Ibuprofen, für die anderen Wirkstoffe stehen für diese Indikation insgesamt nur wenige Daten zur Verfügung. Allgemein zeigt das pharmakokinetische Profil von Antipyretika eine raschere und nachhaltigere Wirkung bei Verabreichung per os im Vergleich zur rektalen Anwendung; weiterhin werden nach peroraler Verabreichung weniger intra- und interindividuelle Schwankungen beobachtet. Entsprechend soll – soweit altersentsprechend geeignete galenische Formen verfügbar – der peroralen Verabreichung Vorzug gegeben werden. Ibuprofen per os zeigt eine nachhaltigere, dosisabhängige antipyretische Wirkung im

Vergleich zu Paracetamol. Beide erreichen ihre maximale antipyretische Wirkung erst 2½–4 Stunden nach peroraler Verabreichung, wobei mit repetitiver Dosierung eine vergleichbare Wirkung beider Substanzen erreicht werden kann. Zur Behandlung von Fieber (Alter > 3 Monate) gelten folgende perorale Dosierungsrichtlinien: Paracetamol 10–15 mg/kg q 4–6 h, maximal 60–75 mg/kg/24 h beziehungsweise maximal 4 gr/24 h. Ibuprofen 5–10 mg/kg q 6–8 h, maximal 40 mg/kg/24 h beziehungsweise maximal 1800 mg/24 h. Bei Vorliegen von obengenannten Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen muss jedoch eine Reduktion der maximalen Tagesdosis erfolgen.

Physikalische Massnahmen

Physikalische Massnahmen zur Reduktion der Wärmeretention (Bekleidung) und der Verbesserung der Wärmeabgabe (kühle Umschläge, Bad etc.) sind als «Hausmittel» in der Behandlung febriler Erkrankungen weit verbreitet. Insbesondere in der Phase des Temperaturanstieges sind letztgenannte jedoch problematisch. Einerseits werden sie als unangenehm empfunden, andererseits führen sie zu einer zusätzlichen Stimulation der beschriebenen Mechanismen (Thermogenese und Wärmeretention), da durch externes Abkühlen die Differenz zwischen Soll- und Istwert der Thermoregulation vergrössert wird! Additiv zur medikamentösen Therapie sowie nach spontaner Normalisierung des Temperatursollwertes im Verlauf der Erkrankung können diese Massnahmen theoretisch zur effizienteren Wärmeabgabe hilfreich sein und somit zur rascheren Normalisierung der Körpertemperatur beitragen.

Die verfügbaren randomisierten Studien zeigen insgesamt nur einen geringen Nutzen physikalischer Massnahmen zur Fieberbehandlung. Zusammenfassend können diese sowohl isoliert, als auch in Kombination mit Pharmakotherapie während der ersten 30–60 Minuten der Pharmakotherapie leicht überlegen sein, im weiteren Verlauf nimmt dieser Unterschied jedoch rasch ab. Diese Erhebungen zeigen jedoch auch ein deutlich vermehrtes Unbehagen durch physikalische Massnahmen und teilweise einen rasch auftretenden neuerlichen Anstieg der Körpertemperatur (rebound). Aufgrund dieser Fakten wird in der Literatur in zunehmendem Masse zum zurückhaltenden Einsatz physikalischer Massnahmen zur Fieberbehandlung geraten. Falls diese Massnahmen angewendet werden, sollen sie additiv zur Pharmakotherapie, unter Berücksichtigung des Wohlbefindens des einzelnen Patienten und bevorzugt bei sehr starker Erhöhung der Körpertemperatur (zum Beispiel Hyperpyrexie) erfolgen. Eine Durchsicht 41 elternorientierter Internet sites mit Empfehlungen zur Fieberbehandlung zeigt dagegen, dass in mehr als der Hälfte physikalische Massnahmen als Intervention bei Fieber empfohlen werden, zumeist ohne Assoziation mit der Verabreichung von Antipyretika. Zweimal wurde gar die Anwendung alkoholhaltiger Lösungen empfohlen, eine Praktik, die wegen der möglichen Risiken (Intoxikation durch Inhalation alkoholischer Dämpfe mit konsekutiver Hypoglykämie, Koma und teilweise letalem Ausgang) seit langem als kontraindiziert gilt.

Zur Behandlung der Hyperthermie haben physikalische Massnahmen dagegen weiter-

hin einen zentralen Stellenwert; aufgrund der von Fieber unterschiedlichen Pathogenese zeigen Antipyretika (Cyclooxygenase-Hemmer) in dieser Situation keine Wirkung!

Indikation

Die Frage der Indikation zur Fieberbehandlung kann wohl am wenigsten abschliessend beantwortet werden. Die systematische Behandlung jeglichen Status febrilis wäre gerechtfertigt, falls die begrenzte Erhöhung der Körpertemperatur bei febrilen Erkrankungen per se nachteilige Auswirkungen hätte und diese durch die Fieberbehandlung aufgehoben oder zumindest reduziert würden. Bislang konnte jedoch keine dieser Annahmen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise, dass die Erhöhung der Körpertemperatur einen Bestandteil der Abwehrmechanismen darstellt und den Verlauf von Infektionskrankheiten günstig beeinflussen kann. Dem entgegen findet sich jedoch die weit verbreitete Meinung, dass Fieber schädlich sei und a priori einer Therapie bedürfe; in der Literatur wurde dafür der Begriff «Fieber-Phobie» geprägt. Nebst dieser teilweise unspezifischen Angst vor Fieber werden sowohl das Risiko von Fieberkrämpfen bei Kindern im entsprechenden Alter, als auch ein möglicher diagnostischer Nutzen (Unterscheidung zwischen harmloser und schwerwiegender ursächlicher Erkrankung in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Antipyretika) als Indikation zur systematischen Behandlung von Fieber genannt. Bei Kindern mit einfachen Fieberkrämpfen kann jedoch auch mittels systematischer antipyretischer Therapie (Paracetamol) das Auftreten von erneuten

Krampfereignissen nicht verhindert, beziehungsweise deren Häufigkeit nicht reduziert werden. Zu dieser Schlussfolgerung kommen die Autoren verschiedener Studien und die Aussage fand entsprechend auch Eingang in einem «Technical Report» der American Academy of Pediatrics. Ausgerechnet in dieser Situation zum zurückhaltenden Einsatz antipyretischer Massnahmen zu raten kann jedoch problematisch sein. Mitunter lassen diese statistischen Zahlen auch keinen sicheren Rückschluss auf einen allfälligen Nutzen im Einzelfall zu. Doch das Wissen um die beschränkte Möglichkeit erneute Fieberkrämpfe mittels systematischer Antipyrese zu verhindern, kann im Falle von Rezidiven als Entlastung von Selbstvorwürfen nützlich sein.

Weiterhin erlaubt das Ansprechen auf Antipyretika keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der ursächlichen Erkrankung; diese Medikamente sind auch bei Bakteriämie/Sepsis wirksam.

Insgesamt finden sich somit keine festen Kriterien für den zwingenden Einsatz von Antipyretika bei ansonsten gesunden Kindern, insbesondere kann kein einfacher cut-off der Körpertemperatur als strikte Indikation festgelegt werden. Die Indikation zum Einsatz von Antipyretika soll in erster Linie das Wohlbefinden des Patienten mit dessen entsprechenden inter- und intra-individuellen Schwankungen berücksichtigen. Diese Haltung wird auch dem Umstand gerecht, dass im Rahmen vieler Erkrankungen Begleitsymptome wie Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, die nicht zwingend mit der Körpertemperatur korrelieren, wesentlich zum allgemeinen Un-

behagen beitragen und ebenso Massnahmen zur Linderung rechtfertigen.

Letztlich wurde bei Vorliegen von schweren Grunderkrankungen (kardio-vaskulär, pulmonal) ein ungünstiger Effekt von Fieber (durch den gesteigerten Metabolismus) vermutet. Ein positiver Effekt der antipyretischen Therapie in derartigen Situationen wurde bislang jedoch nicht systematisch nachgewiesen. In dieser Situation kann jedoch die Indikation zur antipyretischen Therapie grosszügiger gestellt werden.

Mögliche Merkpunkte aufgrund derzeit verfügbarer Daten und Kenntnisse zur antipyretischen Therapie sind in *Tabelle 1* aufgeführt.

Zusammenfassung

Fieber gehört zu den häufigsten Symptomen im Kindesalter, wobei harmlose, selbstlimitierende Infektionen als Ursache im Vordergrund stehen. Nebst der Identifikation von Fällen schwerwiegender Ursachen eines Status febrilis, gehört die Be-

ratung von Eltern betreffend das Vorgehen bei Fieber zu den wichtigen ärztlichen Aufgaben. Entgegen der weit verbreiteten Meinung, konnte bislang nicht nachgewiesen werden, dass die Erhöhung der Körpertemperatur nachteilige Auswirkungen hat und somit in jedem Fall einer Behandlung bedarf. Entsprechend kann kein allgemeingültiger Grenzwert der Körpertemperatur zum Einsatz von Antipyretika angegeben werden. Die Indikation zur antipyretischen Behandlung soll vielmehr vom Wohlbefinden des Patienten abhängig gemacht werden. Dabei resultiert oft eine Abhängigkeit zwischen Ausmass des Temperaturanstieges und Häufigkeit des Einsatzes von Antipyretika. Aufgrund der besseren Pharmakokinetik ist die perorale Verabreichung von Antipyretika soweit möglich zu bevorzugen. Physikalische Massnahmen zur Behandlung febriler Zustände sind weit verbreitet, wegen des nur geringen Effektes, dem oft damit verbundenen Unwohlbefinden des Patienten und des bisweilen auftretenden rebound wird jedoch zunehmend vom systematischen Einsatz dieser Massnahmen abgeraten.

Tabelle 1: Merkpunkte zur antipyretischen Therapie

- Fieber muss nicht in jedem Fall behandelt werden
- Hauptindikation ist das Wohlbefinden des Patienten
- Fieberbehandlung hat statistisch keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko für Fieberkrämpfe
- Wirkung von Antipyretika ist per os besser als nach rektaler Verabreichung
- Salicylate sind bei Infektionskrankheiten im Kindesalter als Antipyretika kontraindiziert
- Physikalische Massnahmen bevorzugt additiv zur Pharmakotherapie, oft werden diese jedoch schlecht toleriert

Dank

Besten Dank an Ch. Aebi für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur

- American Academy of Pediatrics: Technical Report: Treatment of the Child With Simple febrile Seizures. Pediatrics 1999, 103 (6): e86 [<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/6/e86>].
- Axelrod P: External cooling in the management of fever. Clin Infect Dis. 2000, 31 (Suppl 5): S224-9.
- Greisman LA, Mackowiak PA: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. Curr Opin Infect Dis. 2002, 15: 241-5.
- Impicciatore P, Pandolfini C, Casella N, Bonati M: Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. BMJ 1997, 314: 1875-8.
- Kearns GL, Leeder JS, Wassermann GS: Acetaminophen intoxication during treatment: What you don't know can hurt you. Clin Pediatr 2000, 39: 133-44.
- Lesko SM, Mitchel AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. JAMA 1995, 273: 929-33.
- Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA: Invasive group A streptococcal infection and non-steroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics 2001, 107: 1108-15.
- Litalien C, Jacqz-Aigrain E: Risks and benefits of non-steroidal anti-inflammatory drugs in children - A comparison with paracetamol. Pediatr Drugs. 2001, 3: 817-58.
- Mackowiak PA, Plaisance KI: The benefits and risks of antipyretic therapy. Ann N Y Acad Sci 1998, 856: 214-23.
- Plaisance KI: Toxicities of drugs used in management of fever. Clin Infect Dis 2000, 31 (Suppl 5): S219-23.
- Plaisance KI, Mackowiak PA: Antipyretic Therapy - Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. Arch Intern Med. 2000, 160: 449-56.
- Shanon A: Fever. In Feldman W: Evidence-based pediatrics. B.C. Decker Inc. Hamilton-London-Saint Louis, 2000: 283-92.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R: Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 1995, 126: 991-5.
- Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989, 46: 9-17.
- Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. AJDC 1992, 146: 626-32.

(ein umfassendes Literaturverzeichnis ist auf Anfrage beim Autor erhältlich)

R. von Vigier, Cleveland

rov@po.cwru.edu