

# Fieber in operativen Disziplinen

Häufige Ursachen, diagnostische und therapeutische Maßnahmen

HARDY-THORSTEN PANKNIN, PROF. DR. MED. BERND REITH, Berlin und Konstanz

## EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Derzeit gibt es in Deutschland keine erarbeitete Richtlinie, die dem Kliniker und der Pflegefachkraft auf der Grundlage bisher publizierter Erkenntnisse eine Handlungsstrategie bei Fieber aufzeigt. Viele Entscheidungen müssen daher auf der Basis klinischer Erfahrungen getroffen werden. Ziel dieses Beitrages ist es, die unterschiedlichen Ursachen von Fieber beim Patienten, die Diagnostik und die Behandlung nach aktuellem klinischem Wissensstand zu beleuchten.

## ÄTIOLOGIE UND INZIDENZ VON FIEBERZUSTÄNDEN

Im stationären Bereich wird postuliert, dass sich bei jedem dritten Patienten eine erhöhte Körpertemperatur entwickelt. Auf Intensivpflegestationen ist die Inzidenz von Fieber – bedingt durch die schwerwiegenden Erkrankungen der Patienten – häufiger. In konservativen und operativen Intensivstationen entwickeln etwa ein Viertel aller Patienten während ihres Aufenthaltes eine Infektion. Mehr als die Hälfte dieser Infektionen werden auf der Intensivstation erworben (nosokomiale Infektionen).

Die häufigsten Infektionen, die auf Intensivpflegestationen akquiriert werden, sind Pneumonien (ventilationsassoziierte Pneumonien [VAP] bzw. beatmungsassoziierte Pneumonie), Sepsis und katheterassoziierte Infektionen (Harnblase und Vene). Eine prospektive Studie einer interdisziplinären Vier-Betten-inten-

### TAB. 1 HÄUFIGE FIEBERURSACHEN BEI KRITISCH KRANKEN

- Infektionen
- Hämatome
- Blutkomponententherapie
- Medikamente, Entzugsdelirien
- und das so genannte „human stress syndrome“

sivmedizinischen Abteilung der Semnan Universität im Iran, zeigte bei 93 Patienten während eines sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes im Jahre 2002, dass 47 Prozent der Patienten während des Intensivstationsaufenthaltes nosokomiales Fieber entwickelten. Die häufigsten Ursachen dafür waren bei 25 Patienten ein Drugfever und bei elf Patienten fand man eine Infektion. 14 Patienten hatten länger als fünf Tage Fieber. Langer stationärer Aufenthalt auf der Intensivstation ( $p < 0,005$ ) sowie eine endotracheale Intubation ( $p < 0,01$ ) waren bedeutsame Risikofaktoren für das Entwickeln von nosokomialen Fieber bei den kritisch Kranken. Häufigste Ursache von bakteriellem Fieber waren Pneumonie, Bronchitis, Sepsis, Harnwegsinfektion und Katheter-assoziierte Veneninfektionen. [1].

Das Universitätsklinikum in Greifswald dokumentierte jedes neu auftretende Fieber bei internistischen Intensivpatienten während eines Zeitraumes von April 2003 bis März 2004. 103 Episoden wurden dokumentiert. Bei 53 Patienten (51%) fanden sich Infektionen als Ursache für das nosokomiale Fieber [2].

Eine weitere Studie über Fieberursa-

chen in einer neurologischen Intensivstation der Columbia Universität in New York, USA, zeigte, dass 87 von 387 Patienten (23%) Fieber während des Intensivstationsaufenthaltes entwickelten. 52 Prozent der Fieberursachen gingen auf das Konto von Infektionen. Überwiegend fanden sich Pneumonien und Bronchitiden als Infektionsursache. In 28 Prozent der Fälle blieb die Fieberursache trotz vollständiger Diagnostik jedoch erfolglos. Auch in dieser Studie wurde ein längerer Intensivstationsaufenthalt für nosokomial erworbenes Fieber ( $p < 0,004$ ) als signifikanter Risikofaktor dokumentiert. Weitere Risikofaktoren waren:

- Bewusstseinsstörungen und
- endotracheale Intubation.

Venenkatheterassoziierte Infektionen fanden sich jedoch als Fieberursache unklarer Genese [3].

Das Auftreten von Fieber beim Intensivpflegepatient erfordert große klinische Aufmerksamkeit, da dies oft das erste Zeichen einer schweren Infektion (Sepsis) mit nachfolgendem septischen Multiorganversagen ankündigt.

Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen ist die führende Todesursa-

che bei Intensivpflegepatienten. Mehr als 50% aller Sepsisfälle gehen auf nosokomiale Infektionen zurück!

Für Deutschland wurde auf dem DIVI-Kongress (*Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin*) 2004 in Hamburg, die erste Sepsis-Inzidenz-Studie vorgestellt. Danach wird hierzulande von etwa 175.000 Fällen pro Jahr ausgegangen; 79.000 Sepsisfälle und 75.000 schwere Sepsisfälle mit septischem Schock.

### PATHOGENESE DES FIEBERS

Die Körpertemperatur wird von einem Netz thermosensibler Neurone im Hypothalamus in engen Grenzen gesteuert. Fieber entsteht hauptsächlich durch endogene und exogene Fieber erzeugende Stoffe (Pyretika).

Gramnegative Krankheitserreger setzen Endotoxine (Lipopolysaccharide) frei, die Monozyten und Makrophagen stimulieren. Im Rahmen dieser Abwehrreaktion – auch als Akutphasenantwort bezeichnet – bildet der Organismus aus Lymphozyten, Gewebsmakrophagen, Monozyten Endothelzellen, endogene (körpereigene) Zytokine wie das Interleukin-1, 6, Tumornekrosefaktor (TNF) und Interferone, die wiederum die Prostaglandinsynthese anregen und auf diesem Weg die thermoregulatorische Region im präoptischen Hypothalamus beeinflussen, sodass über eine Anhebung des Temperatursollwertes Fieber entsteht.

Fieber ist als ein adaptiver Vorgang zu verstehen, bei dem die normale Körpertemperatur als Antwort auf zirkulierende Pyrogene auf eine höhere Ebene verstellt wird.

### Nicht infektiöse Ursachen für Fieber

Etwa 50 Prozent aller Temperaturerhöhungen beim kritisch Kranken beruhen vermutlich auf einer nichtinfektiösen Genese. Besonders in der internistischen Intensivmedizin werden häufig nichtinfektionsbedingte Erkrankungen, wie Myokardinfarkte, Lungenembolien, Pankreatitiden, gastrointestinale Blutungen oder

TAB. 2 URSACHEN FÜR FIEBER NICHTINFEKTIÖSER GENESE BEIM INTENSIVPATIENTEN [4]	
Fieberursache	Kommentar
Postoperatives Fieber	Innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem größeren Eingriff ist Fieber fast stets als Resorptionsfieber aufzufassen und bedarf daher keiner weiteren diagnostischen Abklärung
Atelektase	Eher selten eine Ursache für Fieber, meist liegt eine beginnende Pneumonie vor
Medikamenteninduziertes Fieber	Schätzungsweise 10% der Fieberzustände bei Intensivpatienten sind medikamentenbedingt. Häufigste Ursachen: $\beta$ -Laktam-Antibiotika, Diphenylhydantoin, bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainimid)
Transfusionsreaktion	Auftreten 30 min bis 2 h nach Beginn einer Transfusion. Labordiagnostisch muss eine Hämolyse ausgeschlossen werden
Cholezystitis ohne Steinnachweis	Die parenterale Ernährung kann zum Erliegen des Gallenflusses und damit zu Obstruktionen und Ischämien an den Gallenwegen führen. Durch eine frühzeitige enterale Ernährung wird dieses Problem vermieden. Bei schwerer Cholezystitis mit nachweisbarer Nekrose/Gangrän der Gallenblase wird eine endoskopische Cholezystektomie empfohlen.
Venenthrombose, Lungenembolie	Diagnostik durch physikalische Untersuchung der Beine, EKG. Eine physikalische Thromboseprophylaxe durch Kompressionsstrümpfe und Physiotherapie ist bei jedem Intensivpatienten angezeigt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen: Low-dose Heparinisierung
Myokardinfarkt	Intensivstress kann zum Infarkt führen, Erfassung durch tägliche EKGs

endokrine Störungen (Nebennierenrindeninsuffizienz) therapiert, die fast regelmäßig mit Temperaturerhöhungen assoziiert sind. Der genaue Pathomechanismus der Mehrzahl nichtinfektiöser Ursachen für Fieber ist ungeklärt.

### Postoperatives Fieber

Etwa neun bis 15 Prozent der chirurgischen Patienten entwickeln nach einem operativen Eingriff ein postoperatives Fieber, aber nur bei etwa einem Viertel dieser Patienten lässt sich eine Infektion dokumentieren. Fieber innerhalb der er-

sten 48 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff ist häufig zu beobachten und in der Regel nicht auf eine infektiöse Genese zurückzuführen. Dieses Phänomen überrascht nicht, da Entzündung und Fieber die normale Antwort auf eine Gewebsverletzung sind. Das Auftreten eines postoperativen Fiebers bedarf einer dringenden diagnostischen Klärung der Ursache (z.B. eine Anastomoseninsuffizienz oder ein lokaler Abszess, nosokomiale Infektionen). Dafür können die so genannten 5P-Fragen nach Töns und Schumpelick [5] hilfreich sein.

### Postoperatives Fieber – 5P-Fragen

- Puls?
- Pneumonie?
- Pyelonephritis?
- Phlebothrombose?
- Peritonitis?

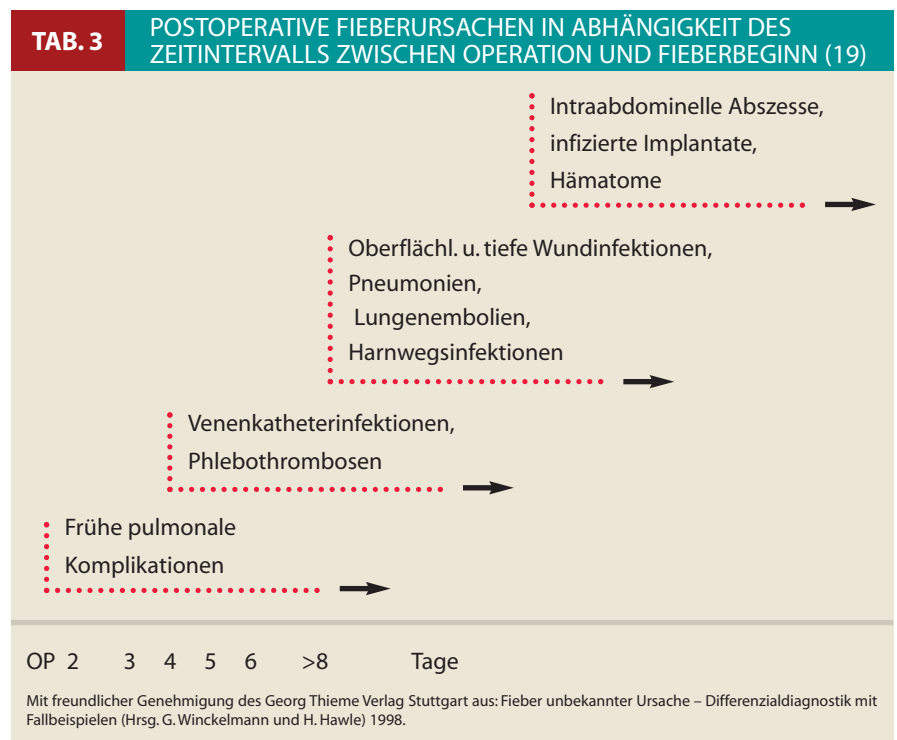
Ein operativer Eingriff sowie die postoperative Phase stellen darüber hinaus einen erheblichen Stressfaktor dar, unter dem vorbestehende Grunderkrankungen akut exazerbieren und auch Fieber verursachen können. Dieses Phänomen wird häufig bei älteren und multimorbiden Patienten beobachtet. Persistierende oder rezidivierende Temperaturerhöhungen – in einem Zeitraum > 4 Tage postoperativ – sind hochverdächtig auf eine Infektion (Tabelle 3). Lang andauerndes Fieber nach Operationen deutet auf eine floride Infektion oder auf größere Hämatome hin. Nach operativer Sanierung von Hämatomen entfiebert die Patienten in der Regel spontan.

Polytraumatisierte Patienten entwickeln in der Regel in den ersten ein bis drei Tagen nach dem Unfall Fieber, welches hauptsächlich durch das mechanische Trauma verursacht wird. Hämatome im Retroperitoneum, im Perikardbeutel, im Pleuraraum, in der Leber, oder im 3. Hirnventrikel sind maßgeblich für die Fieberursache verantwortlich. Darüber hinaus sind polytraumatisierte Patienten durch offene Frakturen, ischämisches Gewebe, invasive Maßnahmen (wie Venenkatheter etc.), Respiratortherapie, Blutkomponententherapie, Antibiotikabehandlung, Kortikoidtherapie (SHT) und durch Operationen maximal infektionsgefährdet!

In Abhängigkeit der verletzten Körperregionen müssen okkulte Infektionen in fast allen Organen als Ursache eines ungeklärten Fiebers in Betracht gezogen werden!

### „Fiebermessen“ nach OP: Sinnvolle Maßnahme oder überholter Ritus?

In nahezu allen Krankenhäusern wird im Anschluss an eine größere Operation für mindestens fünf Tage regelmäßig die Kör-



peremperatur gemessen. Diese Tradition ist so alt, dass man kaum noch den Zeitpunkt ihrer Entstehung datieren kann – vermutlich wurde diese Praxis irgendwann einmal zwischen den Weltkriegen begründet. Hintergrund ist die Überlegung, dass durch einen eventuell auftretenden Temperaturanstieg postoperative Komplikationen wie Lokalinfektionen, Sepsis oder Thrombosen/ Thrombophlebitiden frühzeitig erkannt werden sollen. Ob die Temperaturmessung hierzu wirklich geeignet ist, wurde bisher allerdings niemals prospektiv untersucht. Eine klinische Studie, die kürzlich von einer Autorengruppe um Dr. Hester Vermeulen vom Akademisch-Medizinischen Zentrum in Amsterdam, Holland [31], in „Clinical Infectious Diseases“, publiziert wurde, versuchte diese Frage nunmehr zu beantworten. Die Autoren schlossen während eines siebenmonatigen Zeitraums alle allgemeinchirurgischen Patienten, die für eine elektive OP aufgenommen wurden, in ihre Studie ein. Ausgeschlossen wurden lediglich Patienten, bei denen entweder bereits bei Aufnahme eine Infektion vorlag oder solche, die Corticoide einnahmen. Die Temperaturmessungen wurden zweimal täglich von unabhängigen Stu-

dienschwestern/-pflegern, die nicht an der Pflege des Patienten beteiligt waren, mittels Ohrthermometer vorgenommen. Die Messergebnisse wurden weder dem Patienten, noch den behandelnden Ärzten oder den Pflegekräften mitgeteilt. Es handelte sich somit um eine "dreifach geblindete" Studie. Die Messungen wurden bis zum Eintreten folgender Studienendpunkte durchgeführt:

- entweder bis zur Entlassung
- oder bis 14 Tage nach OP, wenn bis dahin die Entlassung noch nicht erfolgt war,
- oder bis zur Diagnose einer Infektion.

Die Diagnose einer Infektion wurde in dieser Studie bewusst ohne Zuhilfenahme von Temperaturmesswerten gestellt. Hinweise für eine Infektion waren auffällige, infektionstypische Laborparameter, Infiltrationen im Lungenröntgen mit entsprechender klinischer Pneumoniesymptomatik sowie körperliche Untersuchungsbefunde, die auf eine Infektion im Operationsgebiet hinwiesen wie Druckschmerz, Schwellung oder Rötung. Ein weiteres Kriterium war der mikrobiologische Nachweis von potentiell pathogenen Erregern in sterilen Körperflüssigkeiten. Eine Ausnahme von der strikten "Ge-

heimhaltung" der Temperaturdaten waren Situationen, in denen für den Patienten möglicherweise eine Gefahr bestand (Tabelle 4). Die Ergebnisse der Studie sind in Abbildung 1 dargestellt.

Weder ein Temperaturgrenzwert von 38°C noch höhere Grenzwerte korrelierten mit dem Vorliegen von behandlungsbedürftigen postoperativen Infektionen. Bei Werten von 38,5°C oder darüber hatte nur ein Patient von 40 (2,5 %) eine Infektion, bei Temperaturen zwischen 38°C und 38,5°C immerhin 13 von 131 Patienten (9,9 %). Aus den Ergebnissen ließen sich statistisch die in Tabelle 5 angegebenen Vorhersagewerte berechnen: Eine Temperatur von mehr als 38°C hatte einen positiven Vorhersagewert von zwölf Prozent für das Vorliegen einer Infektion, jedoch immerhin einen negativen Vorhersagewert von 95 Prozent.

In der Studie traten 19 ernstzunehmende, schwere Infektionen auf, die in Tabelle 6 aufgelistet sind. Aus der unteren Zeile ist unschwer erkennbar, dass nur bei sechs dieser Fälle (31,5 %) eine Temperaturerhöhung auf 38,0°C oder darüber auftrat. Die meisten schweren Infektionen wurden somit aufgrund anderer klinischer Symptome erkannt.

Die Autoren votieren dafür, die zeitraubende Praxis routinemäßiger postoperativer Temperaturmessungen als überholt anzusehen und aufzugeben. Sie empfehlen, die Körpertemperatur nach einer elektiven OP nur dann zu messen, wenn ein Schüttelfrost auftritt oder auffällige Lokalsymptome auf eine Infektion hinweisen. Eine Ausnahme sehen sie nur dann, wenn ein infektiöser Prozess operiert wurde – also beispielsweise nach einer operativen Abszessausräumung.

### Fieber nach Blutkomponententherapie

Eine Unverträglichkeit im ABO-System kann zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion führen. Bei wachen Patienten treten dann Symptome auf, die auf eine Blutgruppenunverträglichkeit hindeuten:

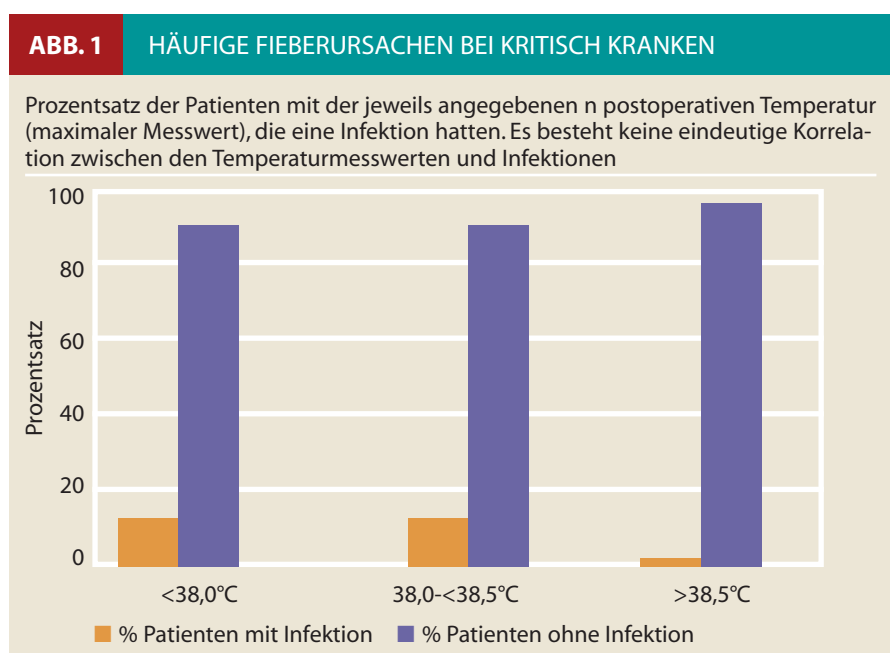
TAB. 4 AUSNAHMEN VON DER „GEHEIMHALTUNG“ DER TEMPERATURMESSWERTE		
Situation	Konkrete Gefahr	Konsequenz
Temperaturanstieg um >1°C während einer laufenden Bluttransfusion	Verdacht auf Transfusionsassoziierte Sepsis	Abnahme von Blutkulturen, Asservierung der Blutkonserven
Abfall der Körpertemperatur auf unter 35,5°C	Verdacht auf septischen Schock	Abnahme von Blutkulturen, Temperaturnachmessung, Herdsuche, ggfs. Einleitung einer Antibiotikatherapie, ggfs. supportive Therapie
Anstieg auf Werte > 39°C bei gleichzeitig vorliegendem Schüttelfrost	Verdacht auf eine septische Erregereinschwemmung	Abnahme von Blutkulturen, Temperaturnachmessung, Herdsuche, ggfs. Einleitung einer Antibiotikatherapie

- brennendes Gefühl entlang der Transfusionsvene
- Engegefühl, Unruhe, Übelkeit
- Schüttelfrost und Fieber, kalter Schweiß
- Kreuz-, Brust- und Kopfschmerzen
- Tachypnoe, Tachykardie und Blutdruckabfall
- schließlich Schock durch Aktivierung von Komplement mit Freisetzung gefäßerweiternder Faktoren und vasoaktiver Amine.

Bei analgosedierten oder narkotisierten Patienten können diese Transfusionsre-

aktionen maskiert sein. An sie muss man denken, wenn diffuse Blutungen im Operationsgebiet mit und ohne Blutdruckabfall oder eine Hämaturie nach der Transfusion auftreten. Der Verdacht wird zur Gewissheit, wenn Hämoglobin im Urin eine Hämolyse nachweist und spezielle immunhämatologische Untersuchungen eine Unverträglichkeit nachgewiesen haben.

Febrile Reaktionen als Folge einer Transfusion treten bei etwa fünf Prozent der Patienten auf! Das Fieber tritt bereits



während oder unmittelbar nach der Transfusion, als Antikörperreaktion gegen Leukozyten und Thrombozyten auf. Sofort ist die Transfusion bei abruptem Fieberanstieg zu stoppen!

**Zentrales Fieber**

Spezielle neurologische und neurochirurgische Krankheitsbilder, wie Comotio und Contusio cerebri, Subarachnoidalblutung, Ventrikeleinblutung, Schädel-Hirn-Trauma (SHT), ischämischer Hirninfarkt (z.B. apoplektischer Insult), Enzephalitis, Hirntumore und manche Psychosen können durch eine Störung im thermoregulatorischen Zentrum ein so genanntes „zentrales Fieber“ auslösen.

Als Ursache für ein zentrales Fieber werden eine Blutung oder direktes Trauma angesehen, die im Hypothalamus den Temperatursollwert verstellt. Patienten mit einem schweren Schädel-Hirntrauma (SHT) haben oftmals Störungen der Temperaturregulation, die in jedem Fall zu vermeiden sind, weil durch hypertherme Zustände der sekundäre Hirnschaden ungünstig beeinflusst wird.

Studien konnten zeigen, dass durch „eine milde Hypothermie“ beim schweren SHT – mittels Oberflächenkühlung durch eine Kühlmatte bei Temperaturen von 34° bis 36° C ein positiver neuroprotektiver Effekt erzielt wird. Hierbei muss der Patient adäquat sediert sein, um gegenteilige Effekte durch Kältezittern zu vermeiden [6]. Vor allem im neurochirurgischen Bereich wird daher die Körpertemperatur engmaschig kontrolliert, um im Verlauf frühzeitig Komplikationen zu erkennen. Eine Studie aus der neurologischen Klinik der Universität in Heidelberg [7] belegte, dass Fieber in den ersten Tagen nach Schlaganfall ein häufiges und bedeutsames Problem darstellt. Rund 25 Prozent der Patienten hatten Fieber und rund ein Drittel der Patienten hatte eine Körpertemperatur >37,5 °C innerhalb der ersten zwei Tage nach Schlaganfall. Bei der großen Mehrzahl der Patienten (83%) konnte eine infektiöse Ursache für das Fieber gefunden wer-

Statistischer Parameter	Temperaturgrenzwert		
	38,0°C	38,5°C	39,0°C
Sensitivität (Empfindlichkeit für Vorhersage einer Infektion)	37 %	5 %	0
Spezifität (Richtigkeit in Bezug auf Infektion)	80 %	93 %	98 %
Positiver Vorhersagewert für Infektion	12 %	5 %	0
Negativer Vorhersagewert (Ausschluss Infektion bei Temperatur unterhalb des Grenzwertes)	95 %	93 %	93 %

den. Die wichtigste Ursache für Fieber waren Pneumonien, die wiederum am häufigsten durch eine frühe Aspiration nach Schlaganfall ausgelöst wurden. Eine frühe Vorbeugung vor Aspiration durch richtige Lagerung, wenn notwendig durch eine frühe Intubation oder auch häufiges Absaugen ist daher eine wichtige Maßnahme. Erhöhte Körpertemperatur ist mit einem schweren neurologischen Defizit assoziiert. Bei einem Patienten mit akutem Schlaganfall muss Fieber immer zu einer raschen und intensiven Suche nach einer infektiösen Quelle führen.

**Fieber nach diagnostischen Maßnahmen**

Nicht nur nach therapeutischen sondern auch nach diagnostischen, besonders nach endoskopischen Untersuchungen, werden passager Fieberanstiege infolge einer transitorischen Bakteriämie beobachtet. In der Intensivmedizin unterziehen sich die Patienten einer Vielzahl diagnostischer und therapeutischer Eingriffe. Febrile Reaktionen treten besonders häufig während der Hämodialyse auf. Als Ursache für diese Fieberreaktion kann eine Kontamination des Schlauchsystems mit Endotoxin ursächlich sein sowie Unverträglichkeitsreaktionen nach Kontakt mit der Oberfläche. In der Behandlung der schweren gramnegativen Sepsis und des septischen Nierenversagens wird vermehrt die kontinuierliche Hämofiltration angewendet mit dem Ziel, bestimmte Entzündungs-Mediatoren (TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-2 und IL-6) zu eliminieren. Neuere Studien haben durch diese adju-

vante Therapieoption eine signifikante Verbesserung der Kreislaufstabilität, der Flüssigkeitsbilanz, der Lungenfunktion, der Nahrungszufuhr und eine Reduktion der Frequenz des akuten Nierenversagens bei der Sepsis beobachtet. Eine exakte Temperaturbeurteilung ist bei diesem speziellen extrakorporalen Unterstützungsverfahren kaum möglich, weil das Blut deutlich abgekühlt wird.

Die flexible fiberoptische Bronchoskopie führt in fünf Prozent der Fälle zu einem Temperaturanstieg. Als Ursache hierfür wird die Freisetzung von Tumornekrosefaktor (TNF) in den systemischen Kreislauf diskutiert. In seltenen Fällen kommt es aber nach Bronchoskopie auch zu einer Pneumonie oder Bakteriämie mit konsekutiver Sepsis!

**Arzneimittelfieber (Drug fever)**

Eine Fieberreaktion nach Applikation eines Arzneimittels wird als Arzneimittelfieber (Drug fever) bezeichnet und macht etwa drei bis fünf Prozent aller unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen aus. Es ist bei Patienten im stationären Bereich die zweithäufigste Ursache für Fieber, nicht zuletzt deshalb, weil der Medikamentenverbrauch in den vergangenen Jahren signifikant angestiegen ist; 52 Prozent aller Patienten über 65 bis 74 Jahren nehmen mindestens drei Medikamente ein (Tabelle 4).

Typisch für ein Arzneimittelfieber ist, dass das Fieber sechs bis zehn Tage nach Beginn – bei einigen Substanzen (z.B. Antinfektiva) wenige Stunden nach Applikation – auftreten kann und nach Ab-



setzen der Medikation innerhalb von ein bis zwei Tagen dahinschwindet. Fiebertyp und Zeitpunkt des Fiebereintritts sind sehr unterschiedlich. Antibiotika zählen in der Intensivmedizin zu den häufigsten verordneten Medikamenten. Gelfand et al. [8] haben nachgewiesen, dass eine Fieberreaktion unmittelbar nach Antibiotikagabe (besonders nach Cephalosporinen und Pencillingaben) auftreten kann, wenn durch Bakteriolysen aus der Zellwand der Erreger Polysaccharide und Polypeptide freigesetzt werden, die schon in sehr kleinen Mengen einen Fieberanstieg (Endotoxin-Freisetzung) auslösen können.

Der genaue Mechanismus der Fieberentstehung bei den unterschiedlichen Arzneimitteln ist zurzeit noch unklar. Die Diagnose eines medikamenteninduzierten Fiebers ist eine Ausschlussdiagnose.

### Iatrogen verursachtes Fieber

In der Intensivmedizin kann durch falsch eingestellte Geräte, z.B. Bettmatratzen, Fieber durch Wärmeübertragung ausgelöst werden. Bei unklarem akutem Fieberanstieg sollte immer die Überprüfung der Temperaturanzeige an den Geräten erfolgen, bevor eine erheblich zeitaufwändige Diagnostik eingeleitet wird, um die Fieberursache zu evaluieren.

### Bakterielles Fieber

Die häufigste Ursache von Fieber bei Krankenhauspatienten sind nosokomiale Infektionen, die durch bakterielle Erreger und Pilze verursacht werden. Etwa

30 Prozent der Patienten auf einer Erwachsenenintensivstation erleiden im Rahmen ihres Aufenthaltes eine nosokomiale Infektion. Ursächlich spielen hierbei drei Faktoren eine ausschlaggebende Rolle:

- (1) Die Besiedlung der Patienten mit potenziell pathogenen Erregern aus dem Umfeld der Intensivstation,
- (2) die eingeschränkte Abwehrfunktion des "Wirtes" und
- (3) das Vorhandensein unphysiologischer Eintrittspforten für Erreger wie Katheterinsertionsstellen oder postoperative Wunden.

Wenn das Fieber rasch ansteigt, entwickelt sich häufig ein für den Patienten sehr unangenehmer Schüttelfrost. Der Patient sucht nach Wärme. Häufig besteht ein somnolenter Zustand (hohe Temperaturen) und ein schweres Krankheitsgefühl. Die Granulozytenzahl im Blut steigt an, ebenso das C-reaktive Protein (CRP), ein so genanntes Akutphasenprotein, als Antwort des Immunsystems auf Infektionen. Symptome, die eine Infektion als Ursache des Fiebers wahrscheinlich machen:

- abrupter Beginn des Fiebers und Persistenz der hohen Körpertemperatur
- Temperaturen über 40° C mit oder ohne Schüttelfrost
- Husten, Erkältung, Schnupfen (Koryza)
- schweres Krankheitsgefühl mit Muskel- oder Gelenkschmerzen, Schmerzen bei Augenbewegungen, Kopfschmerzen
- Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe
- akute Vergrößerung der Lymphknoten und/oder Milz

- Meningitiszeichen
- Leukozytose über 12.000/mm<sup>3</sup> oder Leukopenie unter 5.000/mm<sup>3</sup> (letzteres vor allem bei Virusinfektionen!)
- Dysurie, Harndrang, Flankenschmerzen.

### DIAGNOSTISCHE FIEBERABKLÄRUNG

Die differenzialdiagnostische Abklärung des Fiebers ist eine besonders anspruchsvolle ärztliche Aufgabe im Bereich der Intensivmedizin, die immer rasch zu erfolgen hat. Da das Auftreten von Fieber meist einen komplizierten klinischen Verlauf ankündigt, wird in der Regel eine größere Zahl diagnostischer Untersuchungen veranlasst.

Durch sorgfältige physikalische Untersuchung der Eintrittsstellen invasiver Zugänge bzw. des OP-Gebiets sollte es möglich sein, eine Infektionsquelle zu finden. Mittels der diagnostischen Methoden gelingt in der Regel die Identifikation eines Erregers. Eine bereits begonnene breite antibiotische Therapie sollte nach Eintreffen des Kulturergebnisses so bald wie möglich dahingehend modifiziert werden, dass gezielt wirksame Schmalspektrumantibiotika eingesetzt werden. Hierdurch wird zum einen der Resistenzdruck minimiert, zum anderen werden die Kosten begrenzt. Wichtig sind auch einige Hinweise zur katheterassoziierten Harnwegsinfektion: Obwohl eine kulturelle Untersuchung des Katheterharns bei Vorliegen von Fieber sinnvoll ist, sollte eine Keimzahl von  $\geq 10^5$  Keimen pro Milliliter nicht mit einer therapiebedürftigen Harnwegsinfektion gleichgesetzt werden, da eine asymptomatische Bakteriurie im Mittel bei 30 Prozent aller Intensivpatienten vorliegt. Nur bei gleichzeitigem Nachweis von Leukozyten im Harn und Ausschluss anderer Ursachen kann angenommen werden, dass eine fieberhafte Urethritis/Zystitis vorliegt.

Wenn bei neu auftretendem Fieber ohne Zeichen der schweren Sepsis durch sofort bettseitig verfügbare Methoden kein Hinweis auf Infektion gefunden wird, der Patient kein Device außer ZVK

**TAB. 6** GEMESSENE TEMPERATUR BEI PATIENTEN MIT SCHWEREN INFEKTIONEN (N=19)\*

	Gemessene Temperatur		
	<38,0°C	38,0 – <38,5°C	38,5°C
Postoperative Infektion			
Pneumonie (n = 4)	3	1	-
Intraabdominelle Infektion (n = 3)	3	-	-
Wundinfektion (n = 4)	2	2	-
Harnwegsinfektion (n = 7)	4	3	-
E. coli-Sepsis (n = 1)	-	-	1
Alle schweren Infektionen (n = 19)	12 (63 %)	6 (31,5 %)	1 (5,2 %)

\*Die Infektionen wurden jeweils aufgrund von Lokalsymptomen, infektionstypischen Laborbefunden oder durch mikrobiologische Kulturergebnisse nachgewiesen.

aufweist, scheint es gerechtfertigt, auf Antibiotika zu verzichten [2].

Folgende klinische Situationen erfordern jedoch eine sofortige Antibiotikatherapie:

- Sepsis
- Meningitis
- Lebensbedrohliche Organinfektionen (Pneumonie, Peritonitis, akute Endokarditis ect.)
- Fieber bei Patienten mit schwerer Neutropenie.

**EVIDENZ-BASIERTE LEITLINIEN ZUM VORGEHEN BEI FIEBER BEI KRITISCH KRANKEN ERWACHSENEN**

Naomi O’Grady vom Nationalen Gesundheitsinstitut in Bethesda, Maryland/USA [9] hat ein Expertengremium unter Beteiligung zahlreicher Intensivmediziner und Infektiologen vorgenommen, ein rational begründetes Vorgehensschema zu entwickeln, mit dem die Beurteilung und Ursachenfindung bei neu auftretendem Fieber erleichtert werden soll. Die Autoren empfehlen als zuverlässigste Form der Temperaturmessung diejenige über ein Messelement an der Spitze eines Pulmonalarterienkatheters oder eines Harnblasen-Verweilkatheters. Alternativ können die üblichen Sondenthermometer eingesetzt werden. Diese sollten sublingual, im Gehörgang oder rektal zur Anwendung kommen, nicht jedoch – aufgrund der unzuverlässigen Messwerte – axillär! Bei rektaler Messung ist besondere Sorgfalt angebracht, um Rektumläsionen zu vermeiden. Außerdem ist auf peinlichste Hygiene (Schutzhülle, Händedesinfektion des Untersuchers, ausreichende Desinfektion des Thermometers) zu achten, da andernfalls Übertragungen von darmpathogenen Keimen wie z.B. Clostridium difficile vorkommen können. Nach der Feststellung von Fieber, die zunächst durch eine zweite Messung bestätigt werden sollte, muss zunächst eine eingehende klinische Untersuchung des Patienten folgen. Hierzu zählt eine Inspektion der Haut und Schleimhäute so-

TAB. 7 ARZNEIMITTELGRUPPEN, DIE ZU MEDIKAMENTENFIEBER IM BEREICH DER INTENSIVMEDIZIN FÜHREN KÖNNEN	
Häufig	Gelegentlich
Amphotericin B	Cimetidin
Cephalosporine	Carbamazepin
Penicilline	Dihydralazin
Phenytoin	Rifampicin
Procainamid	Streptokinase
Chinidin	Vancomycin

wie die Auskultation der Lunge und die Palpation des Abdomens. Besonders eingehend sollten Kathetereintrittsstellen (nach Entfernung von Verbänden) inspiert werden. Ergibt sich hieraus bereits der Verdacht auf eine bestimmte Infektkalisation, können folgende weitere Maßnahmen ergriffen werden:

**Bei Verdacht auf Sepsis oder Kathetersepsis:**

- Abnahme von Blutkulturen (2 Kultursets à 2 Flaschen aus 2 separaten Venenpunktionsstellen, Abnahme im Abstand von ca. 10 min)
- Abnahme einer Blutkultur aus einem liegenden Venenkatheter, in diesem Fall ist nur eine peripher entnommene Blutkultur nötig
- Abstrich von Kathetereintrittsstellen bei vorhandener Rötung
- Bei putridem Sekret oder Eiter am Kathetereingang oder sichtbarer Tunnelinfektion: Entfernung des Katheters und Kultivierung der Spitze

**Bei Verdacht auf pulmonale Infektion:**

- Röntgenbild des Thorax, wenn möglich, in aufgerichteter oder zumindest schräg liegender Position
- Bei unergiebigem Aufnahme und dringendem Infektionsverdacht: Computertomogramm des Thorax
- Abnahme von Trachealsekret (Gramfärbung, ggfs. Mykobakterien-Färbung), semiquantitative oder quantitative Kultur
- ggfs. Abnahme invasiv gewonnener Materialien, z.B. durch bronchoalveoläre Lavage (BAL)
- Pleurapunktion bei punktionswürdigem Erguss

**Bei Durchfall:**

- Untersuchung des Stuhls auf darmpathogene Erreger (zunächst nur Kulturverfahren)
- Untersuchung auf Clostridium-difficile-Toxin mittels ELISA (Sensitivität bei einmaliger Untersuchung 72 %, bei zweimaliger Untersuchung 84 %). Bei negativem Ergebnis und dringendem weiteren Verdacht: Zellkultur-Assay (aufwändig, teuer)
- Keine routinemäßigen Kulturen auf Clostridium difficile, da ein Carrierstatus vorkommt und keine Aussage über Toxinbildung möglich ist

**Bei postoperativem Fieber:**

- Tägliche, sorgfältige Wundinspektion
- Bei Bauchoperationen sorgfältige Inspektion der Bauchwunde auf stärkergradige Rötung, Palpation (Knistern?)
- Inspektion der Extremitäten (Thrombose?)
- Im Übrigen keine aufwändige Diagnostik bei Fieber in den ersten zwei bis drei Tagen nach größerer OP (da häufig Resorptionsfieber)
- Bei Fieber von längerer Dauer (≥ 4 Tage): Röntgenbild des Thorax, Harnanalyse, ggfs. Abdomen-Sonografie oder CT

**Sichtbare Wundinfektion:**

- Wunde eröffnen
- Abstriche aus der Tiefe entnehmen bzw. Eiterprobe einschicken.

Vier grundsätzliche Fragen, sollten bei der Beurteilung von fiebernden Patienten bei der Interpretation der Fieberursachen erörtert werden:

1. Handelt es sich um einen infektiösen oder nicht infektiösen Prozess?
2. Liegt eine bakterielle Infektion vor und ist eine Antibiotikatherapie indiziert?
3. Falls keine Infektionserkrankung vorliegt, handelt es sich um eine systemische oder maligne Erkrankung?
4. Falls keine bakterielle Infektion besteht, könnte es sich um eine Erkrankung durch Viren, Pilze, Protozoen oder Parasiten handeln, die durch eine Chemotherapie behandelbar ist?

## **MIKROBIOLOGISCHE ÜBERWACHUNGSKULTUREN**

### **Bringen sie einen Vorteil für die frühzeitige Infektionserkennung?**

Vielorts werden ein- oder zweimal in der Woche mikrobiologische Überwachungskulturen bei kritischen Patienten durchgeführt, um frühzeitig eine Besiedlung mit Bakterien oder Pilzen zu erkennen. Der Informationswert dieser Kulturen wird darin gesehen, dass die zunächst als reine Kolonisationskeime nachgewiesenen Erreger bei später auftretenden Infektionskomplikationen als Krankheitserreger vermutet werden können. Die antibiotische Therapie kann dann schneller begonnen und gezielt auf diese Erreger ausgerichtet werden. Eine kritische Durchsicht der Literatur zeigt allerdings, dass der Nutzen und die Kosteneffektivität dieser Kulturen sehr kontrovers beurteilt werden.

Für rektale Überwachungskulturen zeigen die vorliegenden Daten auch keinen eindeutigen Nutzen. Demgegenüber hatten Überwachungskulturen auf Pilze, speziell *Candida* spp., in einer Studie von Pittet et al. (Literatur in 10) aus der Genfer Universitätsklinik bei chirurgischen Intensivpatienten einen guten Vorhersagewert, da 38 Prozent der abstrichpositiven Patienten nachfolgend eine relevante klinische relevante *Candida*-Infektion entwickelten. Der Vorhersagewert stieg bei gleichzeitiger Bewertung des APACHE scores (Acute Physiology and Health Care Evaluation score) auf Werte von 66 bis 100 Prozent. Überwachungskulturen auf Pilzbesiedlung können so-

mit bei chirurgischen Intensivpflegepatienten befürwortet werden. Für neutropenische Patienten in der Hämatookologie liegen eine Reihe von Studien vor. Diese zeigten, dass auch bei neutropenischen Patienten lediglich Abstrichkulturen auf Pilze (Rachen, rektal) eine klinische Konsequenz haben. Stuhlkulturen auf gramnegative Erreger sind nur dann angebracht, wenn damit die Compliance der Patienten im Hinblick auf die Einnahme oraler Antibiotika zur Darmdekontamination überprüft werden soll.

Die Kernaussage ist, dass Überwachungskulturen in aller Regel nur Kosten verursachen, aber keine für den Patienten entscheidende Information bringen. Sofern es lediglich darum geht, einen Überblick über das Spektrum der möglichen Infektionserreger auf einer Station zu gewinnen, reichen einmal monatlich durchgeführte Überwachungsabstriche aus. Eine Ausnahme sind Pilzkulturen bei Patienten mit hohem Risiko einer Pilzinfektion, diese haben im positiven Fall eine Bedeutung für therapeutische Entscheidungen [10].

## **BEHANDLUNG DES FIEBERS**

Es ist unter Klinikern strittig, ob das Fieber ab einer bestimmten Körpertemperatur medikamentös oder physikalisch gesenkt werden sollte. Meist wird bei einer länger dauernden Temperaturerhöhung  $\geq 38,5$  °C ein Antipyretikum verabreicht, um den Kalorienverbrauch zu drosseln und dem oft stark beeinträchtigten Patienten Erleichterung zu verschaffen. Es ist bisher nicht vergleichend untersucht worden, ob eine medikamentöse Fiebersenkung Vorteile im Vergleich zu einer rein physikalischen Fiebersenkung bietet, und ob Metamizol oder Paracetamol zu bevorzugen ist.

Fieber stellt einen ausgezeichneten Parameter für die Einschätzung des Zustandes (besser oder schlechter?) eines kritisch Kranken dar. Ein Rückgang des Fiebers ist als ein bedeutsamer Hinweis auf eine wirkungsvolle Therapie (z.B. Antibiotika) anzusehen. Obwohl Fieber als sinnvolle Antwort des Wirtes auf eine Infek-

tion angesehen wird, durch die z.B. immunologische Infektabwehrmechanismen beschleunigt und verstärkt werden, kann hohes Fieber auf der anderen Seite das Herz-Kreislaufsystem eines kritisch Kranken in gefährlicher Weise belasten. Nach Möglichkeit sollte auf fiebersenkende Maßnahmen verzichtet werden, da hohe Temperaturen das bakterielle Wachstum und die virale Replikation behindern, wie tierexperimentelle Studien zeigten [11].

Eine Fiebersenkung ist nur gerechtfertigt, wenn der Patient durch die Folgen des Fiebers wie Tachykardie, Hyperventilation und Verwirrheitszustände zusätzlich gefährdet wird!

Sofern Fieber einem Patienten nicht schadet, besteht keine Indikation zu einer antipyretischen Therapie!

Eine Körpertemperatur auf akut bedrohliche Werte von  $> 41$ °C muss medikamentös und supportiv physikalisch gesenkt werden. Jedes Grad Temperaturerhöhung erhöht den Sauerstoffverbrauch um sieben bis zehn Prozent. Eine Körpertemperatur von 40°C bedeutet eine Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) und des Sauerstoffbedarfs um 34 Prozent gegenüber dem Normalzustand. Vor allem Patienten mit vorbestehenden pulmonalen und kardialen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Koronare-Herzkranzgefäß-Erkrankung (KHK), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und Gravidität können eine lang andauernde Temperaturerhöhung wegen der damit verbundenen massiven Erhöhung des Sauerstoffbedarfs (Hypokapnie) nicht tolerieren. Auch eine zerebrovaskuläre Insuffizienz kann durch Fieber verschlimmert werden.

Bei hohen Temperaturen kann ein deliranter Zustand auftreten, der sich in Bewusstseinstörung, ängstlicher Erregung und motorischer Unruhe, Sinnestäuschungen und traumartigen Wahnerlebnissen manifestiert. Zum einen können Antipyretika wie z.B. Paracetamol oder Acetylsalicylsäure verordnet werden, zum anderen gibt es die Möglichkeit, den Patienten durch physikalische Maßnahmen zu kühlen. Eine sanfte Fiebersen-



**TAB. 8** EVIDENZ-BASIERTE LEITLINIEN ZUM VORGEHEN BEI FIEBER BEI KRITISCH KRANKEN ERWACHSENEN [9]

**TEMPERATURMESSUNG**

**Empfehlungsebene I:** Temperaturmesswert und Ort der Messung (z.B. oral, rektal) in Patientenakte dokumentieren. Hygiene beim Umgang mit Fieberthermometern bzw. anderen Temperatur-Messgeräten beachten!

**Empfehlungsebene II:** Die Temperatur wird am genauesten durch intravasculäre Messung (Temperatursonde am Gefäßkatheter) oder durch Messung in der Harnblase gemessen. Andere Messorte sind ebenfalls akzeptabel, lediglich die axilläre Messung sollte vermieden werden. Laboruntersuchungen zur Ermittlung der Fieberursache sollten individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden.

**ENTNAHME VON BLUTKULTUREN**

**Empfehlungsebene I:** Zur Hautdesinfektion kann PVP-Jod verwendet werden. Dieses sollte 2 min antrocknen, bevor punktiert wird. Wenn Jodtinktur verwendet wird, reichen 30 sec. aus. Bei jodallergischen Patienten mit Alkohol desinfizieren.

**Empfehlungsebene II:** Nach dem ersten Fieberschub sollte nach entsprechender Hautdesinfektion eine paarige Blutkultur (je eine aerobe und anaerobe Flasche) entnommen werden. Ein zweites Flaschenpaar sollte innerhalb 24 h nach der ersten Kultur von einer anderen peripheren Punktionsstelle gewonnen werden. Weitere Blutkulturen ggfs. bei fortbestehendem klinischen Verdacht auf Bakteriämie oder Fungämie, jedoch nicht automatisch bei jedem Temperaturanstieg. Falls die peripheren Venenverhältnisse keine Blutentnahme mehr erlauben, können die Kulturen aus dem zuletzt gelegten Venenkatheter entnommen werden – die diagnostische Aussage ist dabei geringer. Pro Kulturflasche sollten 10 bis 15 ml Blut entnommen werden.

**VERMUTETE GEFÄSSKATHETERASSOZIIERTE INFEKTION**

**Empfehlungsebene II:** Kathetereintrittsstelle auf lokale Infektionszeichen (Rötung, Eiteraustritt) untersuchen, bei Eiternachweis Abstrich für Kultur und Grampräparat. Extremitäten auf septische Emboli untersuchen. Bei hartem Verdacht Katheter ziehen und zur kulturellen Untersuchung einschicken. Zwei Blutkulturen sollten peripher entnommen werden, eine weitere Kultur durch den Katheter. Bei Mehrlumenkathetern Entnahme der Kultur durch den kürzesten Schenkel. Bei Pulmonalarterienkathetern sowohl den Introducer („PAK-Schleuse“) als auch den Katheter selbst kultivieren. Intravenöse Infusionslösung nicht routinemäßig zur Kultur einsenden.

**VERDACHT AUF BEATMUNGSPNEUMONIE**

**Empfehlungsebene I:** Lungenröntgenaufnahme zum Nachweis/Ausschluss pulmonaler Infiltrate. Postero-anteriore Aufnahmen und Seitenaufnahmen oder ein Computertomogramm können weitere Informationen liefern.

**Empfehlungsebene II:** Kulturelle Untersuchung und Gramfärbung von Trachealsekret oder anderen Materialien aus dem unteren Respirationstrakt. Ggfs. Bronchoskopie. Transport der respiratorischen Materialien ins Labor innerhalb von zwei Stunden. Bei Pleuraergüssen Punktion und Einsendung zur Kultur, wenn hinter dem Erguss ein Infiltrat vorhanden ist oder andere Hinweise auf eine Infektion vorliegen.

**FEBRILER PATIENT MIT DIARRHOE**

**Empfehlungsebene II:** Wenn mehr als zwei durchfällige Stühle vorliegen, Stuhlprobe auf Clostridium difficile einsenden. Zweite Probe einsenden, wenn erste Probe negativ und Verdacht fortbesteht. Bei schwerer klinischer Symptomatik und fehlendem Erregernachweis evtl. Sigmoidoskopie. Bei schwerer klinischer Symptomatik und unergiebigem mikrobiologischer Diagnostik ggfs. empirischer Therapieversuch mit Metronidazol. Nicht empfohlen wird die empirische Therapie mit Vancomycin, wenn zwei Stuhlproben auf C. difficile negativ sind, da die Gefahr der Selektion resistenter Erreger besteht. Stuhlkulturen auf andere Erreger sind nur dann sinnvoll, wenn der Patient HIV-positiv ist und/oder bereits mit Diarrhoe ins Krankenhaus kam.

**VERMUTETE HARNWEGSINFEKTION**

**Empfehlungsebene II:** Harn für kulturelle Untersuchung und Labortest auf Leukozyten entnehmen. Wenn ein transurethraler Dauerkatheter liegt, Harn aus dem Probenport des Katheters und nicht aus dem Sammelbeutel entnehmen. Harn sofort ins Labor bringen, bei Transportzeit > 1 h muss der Transport gekühlt erfolgen.

**VERDACHT AUF SINUSITIS**

**Empfehlungsebene I:** Kieferhöhlenpunktat zur Kultur und Gramfärbung einsenden.

**Empfehlungsebene II:** Die Computertomographie der Nasennebenhöhlen ist die diagnostische Methode der Wahl. Bei Nachweis von Flüssigkeitsansammlungen mit Spiegelbildung oder Mucosaverdickung: Punktion und Aspiration

**POSTOPERATIVES FIEBER**

**Empfehlungsebene II:** Chirurgische Wunde auf Rötung, Fluktuation, Schwellung, Eiteraustritt untersuchen. Bei Infektionsverdacht Wunde eröffnen. Entnahme von Sekret oder Eiter aus der Tiefe der Wunde und Einsendung auf Kultur und Grampräparat.

**VERDACHT AUF ZNS-INFEKTION**

**Empfehlungsebene II:** Bei Infektionsverdacht Liquor zur Mikrobiologie einsenden und Kultur und Grampräparat anfordern. Vor der Lumbalpunktion wird in aller Regel ein kraniales Computertomogramm durchgeführt, um intrakranielle Raumforderungen auszuschließen. Liegt eine solche vor, ist die Lumbalpunktion kontraindiziert. Lumbalpunktion immer in Erwägung ziehen bei neu aufgetretenen Bewusstseinsstörungen mit Fieber, oder bei fokalen neurologischen Zeichen mit Fieber. Bei Patienten mit Liquorableitung und neu auftretendem Fieber, Kultur aus abgeleitetem Liquor entnehmen.

**NICHTINFEKTIOSE FIEBERURSACHEN**

**Empfehlungsebene II:** Alle eingenommenen Medikamente und Blutprodukte, die der Patient erhalten hat, überprüfen. Alle nicht unbedingt notwendigen Medikamente absetzen, bei lebensnotwendigen Medikamenten ggfs. Präparat wechseln.

kung erscheint deshalb durchaus erstrebenswert.

In der Studie von Henker [13] wurden die beiden möglichen Therapieansätze (Antipyretika und physikalische Kühlung) im Hinblick auf ihren Effekt auf die Kerntemperatur und die Kreislaufsituation bei Intensivpatienten untersucht. Als Antipyretikum wurde jeweils 650mg Acetaminophen (Paracetamol) verabreicht. Die physikalische Kühlung wurde erreicht durch Auflegen einer Kühldecke, die auf 18°C vorgekühlt war, auf die vordere Körperseite. Die Kerntemperatur wurde mittels eines Pulmonalarterienkatheters alle fünf Minuten über insgesamt drei Stunden gemessen.

Es wurden folgende Gruppen gebildet: Paracetamol alleine (5 Patienten), Paracetamol in Kombination mit einer Kühldecke (3 Patienten), sowie abschließliche Auflage einer Kühldecke (6 Patienten).

Die mittlere Körperkerntemperatur sank in der Gruppe, die nur physikalisch gekühlt wurde, minimal ab, und zwar von 39,1 auf 39,0 °C. In der Kombinationsgruppe (Paracetamol plus physikalische Kühlung) sank die Temperatur von 39,1 auf 38,6°C, in der Paracetamolgruppe stieg sie von 39,2 auf 39,4°C.

In den Gruppen mit physikalischer Kühlung wurde eine geringfügige Erhöhung des peripheren Kreislaufwider-

stands registriert (keine Signifikanz). Herzfrequenz und Blutdruck zeigten in allen Gruppen keine wesentlichen Veränderungen. Der Herzindex zeigte ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen in den drei Gruppen.

Erstaunlich war der geringe Effekt des oral verabreichten Paracetamols. Möglicherweise wurde dieses während der drei Stunden, in denen gemessen wurde, nicht oder nicht ausreichend vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Mehrzahl der Patienten wurde parenteral ernährt, sodass es durchaus möglich ist, dass die Darmfunktion gestört war. Der Effekt der physikalischen Kühlung in der hier gewählten Form war ebenfalls recht gering ausgeprägt. Für zukünftige Studien müssen möglicherweise kältere Kühlelemente eingesetzt werden, und die Antipyretika parenteral verabreicht werden.

Die Studie zeigt, dass ein objektives Messsystem wie die Pulmonalarterien-Temperaturmessung geeignet ist, den Einfluss traditioneller Maßnahmen zur Temperatursenkung kritisch in Frage zu stellen. Bei Temperaturerhöhungen sollte initial immer versucht werden, durch einfache physikalische Maßnahmen (leichtes Abdecken, kalte feuchte Wadenwickel, Kühlelemente etc.) das Fieber zu senken. Die physikalischen Maßnahmen sind unter ständiger Kontrolle der Körpertemperatur durchzuführen. Eine sehr effektive

Temperatursenkung stellt die kontinuierliche Peritonealdialyse oder kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) bei sehr hohen Temperaturen dar. Da eine massive Temperaturerhöhung mit einer Hypovolämie (Sistieren der Urinausscheidung!) assoziiert ist, ist der Flüssigkeitsverlust dementsprechend auszugleichen.

Die medikamentöse Fiebersenkung gestaltet sich häufig kompliziert. Metamizol (Novalgin®) ist ein sehr wirksames antipyretisch wirkendes Analgetikum (Cave: Agranulozytose, RR-Abfall bei i.v. Gabe, anaphylaktoide Reaktion!). Neuroleptika, Phenothiazine wie das Chlorpromazin und auch Prostaglandinsynthesehemmer, wie z.B. das Paracetamol können zur Fiebersenkung eingesetzt werden. Bleibt das Fieber trotz der beschriebenen medikamentösen und physikalischen Maßnahmen therapieresistent, so ist an ein Sepsissyndrom oder eine Beteiligung des Zentralnervensystems zu denken.

#### Fiebersenkung bei Intensivpatienten:

Vergleich der antipyretischen und hämodynamischen Effekte von Metamizol, Paracetamol und physikalischer Kühlung

In einer randomisierten klinischen Studie untersuchten daher V. Gozzoli und Mitarbeiter vom Genfer Universitätsklinikum [32] je zehn Patienten einer chirurgischen Intensivstation, bei denen

**TAB. 9**

**FIEBERSENKENDE, HÄMODYNAMISCHE UND METABOLISCHE EFFEKTE DER KÜHLMASSNAHMEN (MITTELWERTE VON JE 10 PATIENTEN)**

	Metamizol		Propacetamol		Physikalische Kühlung	
	Ausgangswert	nach 4 Stunden	Ausgangswert	nach 4 Stunden	Ausgangswert	nach 4 Stunden
Mittlere Kerntemperatur (°C)	39,1	38,2*	38,7	38,2*	39,0	38,4*
CO <sub>2</sub> -Produktion (ml/min)	250	232*	228	219	239	252
O <sub>2</sub> -Verbrauch (ml/min)	304	290	263	259	283	315
Energieverbrauch						
(Kcal/m <sup>2</sup> /Tag)	1052	994	1012	984	992	1091
Herzfrequenz (pro min)	104	100	112	110	118	112
Herzschlagvolumen (ml)	74	75	57	62	70	69
Mittlerer arterieller Druck (mm Hg)	71	70	70	72	73	78*
Harnausscheidung (ml pro h)	55	25*	44	47	76	69

\*Unterschied zum Ausgangswert signifikant

Fieber  $\geq 38,5$  °C über mindestens eine Stunde bestanden hatte und bei denen zusätzlich die Zeichen eines systemischen Entzündungssyndroms (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) vorlagen. Alle Patienten waren maschinell beatmet. Der hämodynamische Zustand musste zum Einschluss in die Studie für mindestens sechs Stunden stabil gewesen sein. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder 16 mg/kg (maximal 2 g) Metamizol i.v., oder 30 mg/kg (maximal 2 g) Propacetamol i.v., oder wurden physikalisch mittels einer Kühldecke und mit Eisbeuteln gekühlt. Die Eisbeutel wurden soweit möglich über die gesamte Körperoberfläche verteilt, zusätzlich wurden eiswassergetränkte Laken über dem Patienten ausgebreitet. Unmittelbar vor der Gabe der Medikamente bzw. dem Start der Kühlmaßnahmen, so wie zwei und vier Stunden danach wurden die in Tabelle 1 angegebenen hämodynamischen und metabolischen Parameter gemessen. Zusätzlich wurden aus Blutproben verschiedene Entzündungsparameter (z.B. CRP, IL-6, TNF $\alpha$ ) gemessen.

Alle drei antipyretischen Maßnahmen senkten effektiv die Körpertemperatur der Patienten, am wirksamsten war hierbei das Metamizol mit einem Temperaturrückgang von 0,9 °C im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Substanz führte jedoch auch zu einem deutlichen Rückgang der Diurese, offenbar als Folge einer signifikanten Senkung des arteriellen Mitteldrucks nach zwei Stunden (Ausgangswert  $71 \pm 16$  mm Hg, 2-Stunden-Wert  $62 \pm 13$  mm Hg,  $p < 0,008$ ). Nach vier Stunden war der Mitteldruck bereits wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt (Tabelle 1). Bei physikalischer Kühlung kam es zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Mitteldrucks sowie zu einer deutlich erkennbaren Steigerung der CO<sub>2</sub>-Produktion, des O<sub>2</sub>-Verbrauchs und des Energieverbrauchs. Wurden die 2-Stunden-Werte in die Berechnungen einbezogen, so erreichten diese Effekte der physikalischen

Kühlung ebenfalls das Signifikanzniveau. Die physikalische Kühlung führte daher unter den gewählten Bedingungen gerade nicht – wie eigentlich gewünscht – zu einer Senkung des Energieverbrauchs, sondern zu einem deutlichen Anstieg infolge einer Gegenregulation des Patienten.

In der vorliegenden Studie wurden bewusst keine zusätzlichen Sedativa oder Muskelrelaxantien während der physikalischen Kühlung verabreicht. Hierdurch kam es vermutlich unter der sehr drastischen Kühlung mit eiskalten Laken und Eisbeuteln zu der erheblichen Steigerung der Muskelaktivität im Sinne eines Kältezitterns der Patienten. Dieses wurde zwar nicht als grober Schüttelfrost wahrgenommen, war aber vermutlich unterschwellig vorhanden. Aufgrund der Ergebnisse empfiehlt es sich, die physikalische Kühlung entweder schonender vor-

zunehmen (beispielsweise nur mit Eisbeuteln auf den Leistenbeugen und dem Oberkörper) oder zeitgleich ein zentral wirkendes Sedativum zu geben, um das – auch unterschwellige – Muskelzittern zu unterdrücken. Sofern man sich für eine medikamentöse Antipyrese entscheidet, sollte Paracetamol bzw. Propacetamol gewählt werden, da es die Hämodynamik aufgrund der vorliegenden Daten weniger ungünstig beeinflusst als Metamizol. Die Frage, ob eine Fiebersenkung wirklich sinnvoll ist, wird in der vorliegenden Studie nicht thematisiert. Da eine nennenswerte Veränderung von Entzündungsparametern bei den immunologischen Tests nicht gemessen wurde, erscheint es eher zweifelhaft, ob etwas anderes als nur eine sehr kurzfristige Temperatursenkung mit den fiebersenkenden Maßnahmen erreicht wird.

e-mail-Adresse des Autors: ht.panknin@worldonline.de

LITERATUR

- Hejazi RA, Salehi M. Etiology of Fever in a General Intensive Care Unit, A Prospective Study. Abstract 17th Annual Congress Berlin 10-13. October 2004
- Marik, PE.: Fever in the ICU. Chest (2000) 117:855-869
- Friesecke, S., Abel, P.: Neu-auftretendes Fieber bei internistischen Intensivpatienten. Intensivmedizin (2004) 41: Suppl. 1 1/35-1/36
- Rizoli SB, Marshall JC. Saturday night fever: finding and controlling the source of sepsis in critical illness. Lancet Infect Dis (2002) 2:137-144
- Töns, C., Schumpelick, V.: Postoperative Therapie. In: Chirurgie (Hrsg. Schumpelick, V., Niels, M., Bleese, U. et al.) Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. (1998), 4. Auflage S. 123-173
- Knoch, M.: Allgemeine Intensivmedizinische Maßnahmen bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung. (1998) 1:100
- Friesecke, S., Abel, P.: Neu-auftretendes Fieber bei internistischen Intensivpatienten. Intensivmedizin (2004) 41: Suppl. 1 1/35-1/36
- Gelfand, JA, Elin, RJ, Berry, FWJ, Frank, MM.: Endotoxemia associated with the Jarisch-Herxheimer Reaction. N Engl J Med. (1976) 3: 211-295
- O'Grady NP et al. Practice Guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin Infect Dis (1998) 26:1042-1059
- Glupczynski Y. Usefulness of bacteriologic surveillance cultures for monitoring infections in hospitalized patients: a critical reappraisal. Acta Clinica Belgica (2001) 56:1-38-45
- Roth, J.: Fieber bei Akuterkrankung: Vorteilhaft oder maladaptiv? Wiener klinische Wochenschrift (2002) 114/3: 82-88
- Hasday J, Garrison, A.: Antipyretic Therapy in Patients with Sepsis. Clinical Infectious Diseases (2000) 31:234-241
- Henker R et al. Comparison of fever treatments in the critically ill: a pilot study. Amer J Crit Care (2001) 10:276-279 NN: Pathogenese des Fiebers – Neue Konzepte. Chemotherapie (1988) 9:7/8:25-26
- NN: Fieber und Antibiotika. Chemotherapie (1995) 16:4/5:9-12
- Block, L. H.: Status febrilis: humorale und zelluläre Faktoren. Schweizer medizinische Wochenschrift (1980) 12:430-437
- Briegel, J., Haller, M., Kilger, E., Lenhart, F.-P., Forst, H.: Differenzialdiagnose des Fiebers in der Intensivmedizin. In: Intensivmedizin 1993 (Hrsg. Lawin, P. et al.) Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie. (1993) Bd. 83:12-18
- Briegel, J., Haller, M., Kilger, E., Lenhart, F.-P., Forst, H.: Fieber als Leitsymptom in der Intensivmedizin. Intensivmedizin im Dialog. (1994) 1-4
- Editorial: Schlafes Bruder Operationssaal und Temperatur. Wiener klinische Wochenschrift (1997) 8:259-260
- Hawle, H.: Fieber unbekannter Ursachen bei hospitalisierten Patienten. In: Fieber unbekannter Ursache. (Hrsg. Winckelmann, G., Hawle, H.) Georg Thieme Verlag Stuttgart. (1998) 164-180
- Kaufmann, W., Peters, G., Schrappe, M.: Status febrilis. Internistische Differenzialdiagnose 4. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart (1997) 40-59
- Kindgen-Milles, D., Müller, E.: Behandlungsrichtlinien zur Evaluierung von Fieber bei Schwerverkranken – eine kritische Bewertung. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung (2000) 1:89-90
- Kröll, W.: Körpertemperatur. In: Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. (Hrsg. List, W.F. et al.) Springer Verlag (1995) 547-559
- Marino, P.L.: Der Fieberpatient. In: Das ICU – Buch, Praktische Intensivmedizin. (Hrsg. Paul L. Marino) Urban & Schwarzenberg Verlag München. (1999), 2. Auflage S. 421-436
- Niemer, M., Nemes, C., Lundsgaard-Hansen, P., Blauhut, B.: Fieber und Hyperthermie. In: Datenbuch – Intensivmedizin. (Hrsg. Niemer, M., Nemes, C., Lundsgaard-Hansen, P., Blauhut, B.) Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York (1992) 3. Auflage S. 1539-1546
- Schulte, J. am Esch, Horn, E.-P.: Die Messung der Körperkerntemperatur – eine methodische Herausforderung? Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. (1997) 32:399-400
- Wehmeier, A.: Physiologie und Temperaturregulation. In: Intensivmedizin 1993 (Hrsg. Lawin, P. et al.) Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie. (1993) Bd. 83:5-12
- Werner, H. J.: Fieber. In: Der ältere Patient. (Hrsg. Füsgen, I.) Urban & Schwarzenberg Verlag München (1996), 2. Auflage S. 235-246
- Zander, J. F.: Fiebersenkende Maßnahmen in der Intensivmedizin. In: Intensivmedizin 1993 (Hrsg. Lawin, P. et al.) Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie. (1993) Bd. 83:23-29
- Ritsche, P. Heizmann, W.R.: Fieber unbekannter Ursache (FUO) – Diagnostische und therapeutische Strategien bei Patienten auf der Intensivstation. Arzneimitteltherapie [2002] 20:375-380
- Roth, J.: Fieber bei Akuterkrankung: Vorteilhaft oder maladaptiv? Wiener klinische Wochenschrift (2002) 114/3: 82-88
- Vermeulen H et al. Diagnostic accuracy of routine postoperative body temperature measurements. Clin Infect Dis [2005] 40:1404-1410
- Gozzoli V et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics, and inflammatory response. Intensive Care Med [2005] 30:401-407