

Wetenschappelijk dossier koorts

Dr. Nadine De Ronne, centraal adviserend arts medische cel (15102009)

1. Doel van het dossier

Koorts is een symptoom dat vooral bij jonge kinderen zeer frequent voorkomt. De oorzaak ligt meestal bij een goedaardig verlopende virale infectie die zonder meer geneest. Bij een klein aantal kinderen is koorts echter een (en vaak het enige) teken van een ernstig verlopende bacteriële of virale infectie. Adequate aanpak en opvolging van de koorts leidt tot tijdige herkenning van de aard en de ernst van de situatie.

Dit dossier is gebaseerd op een grondige literatuurstudie waarin getracht wordt dieper in te gaan op de relatie tussen koorts en infectie, de eventueel predictieve waarde van het verloop van de koorts op de ernst van de infectie en de indicatie voor het toedienen van antipyretica.

Het is de bedoeling om op basis hiervan een implementatiedossier op te maken toepasbaar in de preventieve gezinsondersteuning en de kinderopvang zodat herkenning en opvolging van klinische (alarm-)tekenen kan leiden tot correcte en vooral wetenschappelijk onderbouwde opvolging en aanpak van koorts.

2. Definitie van koorts

Als fysiologische definitie wordt koorts gedefinieerd als 'verhoging van de lichaamstemperatuur boven de normale dagelijkse variatie'.(26,31)

Een cijfermatige definitie van koorts is arbitrair.

In de meeste wetenschappelijke studies echter wordt koorts gedefinieerd als 'rectaal gemeten temperatuur' hoger of gelijk is aan 38°C.(7,18,21,26,27,34)

Koorts is een van meest voorkomende symptomen als reden van consult bij kinderartsen en huisartsen(27). De klinische benadering die leidt tot de diagnose van de oorzaak van koorts blijft een uitdaging(26).

Richtlijnen zijn nodig om tussen de vele kinderen die aangemeld worden met koorts die met verhoogd risico op ernstig beloop van bacteriële of virale infecties te herkennen. Onder ernstig beloop wordt verstaan de 'situatie van koortsgerelateerde infectieziekten als oorzaak van zware morbiditeit of overlijden bij uitstel van diagnose en behandeling'. Het gaat onder andere om de volgende infecties (niet exhaustief): (ernstige) bacteriële infecties, meningitis, sepsis, bacteriëmie, pneumonie, urineweginfectie, septische artritis, osteomyelitis, ziekte van Kawasaki, en herpes simplex encefalitis.(26)

Deze richtlijnen moeten eveneens aangeven in welke situaties verdere diagnostiek nodig is om infectieziekten aan te tonen waarvoor een specifieke behandeling noodzakelijk is.

3. Ontstaan van koorts

De lichaamstemperatuur wordt gereguleerd ter hoogte van de anterieure hypothalamus.(14,31,34) Normaal is het 'setpoint' ingesteld op 36,5 – 38°C met circadiaanse schommelingen: de minimumwaarde is bereikt rond 4 u 's morgens en de maximumwaarde rond 18 u. Bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn deze schommelingen minder duidelijk aanwezig.

Invasie van micro-organismen zal de ingestelde lichaamstemperatuur op een hoger niveau brengen. Dat gebeurt door de exogene pyrogenen afkomstig van die micro-organismen, en door endogene pyrogenen (voornamelijk cytokines) geproduceerd door de macrofagen na contact met infectieuze agentia. Deze pyrogenen veroorzaken ter

hoogte van de hypothalamus stijging van de prostaglandine E2 productie hetgeen het setpoint verhoogt.(14,26,34)

Het oplopen van de ingestelde temperatuur is een homeostatisch proces waarbij de lichaamstemperatuur naar een hoger niveau stijgt. Wanneer de temperatuur 38° of meer wordt spreken we van koorts. Dit proces is gelimiteerd tot uitzonderlijk 41,7°C.(8,29)

Enkel bij intracerebrale infecties of in geval van hyperthermie is verder oplopen van de temperatuur mogelijk, tot 44°C.

Het beperkte vermogen tot zweten maakt dat een jonge zuigeling hyperthermie kan ontwikkelen, bijvoorbeeld bij ernstige dehydratie, wanneer een kind zich langdurig dichtbij een warmtebron bevindt, of bij verblijf in zeer warme afgesloten ruimtes zoals een wagen. De huid wordt droog en warm. Het kind wordt apathisch. Tachypnoe kan optreden, gevolgd door stupor, coma en convulsies. Mortaliteit en morbiditeit onder vorm van hersenschade zijn hoog.

Er bestaat evidentie dat verschillende componenten van het immuunsysteem geactiveerd worden bij een hoger ingestelde lichaamstemperatuur tussen 38 en 40°C.(8,29)

Koorts is aldus een gelimiteerde fysiologische respons op (meestal) een infectie die de inflammatoire verdedigingsmechanismen stimuleert.(8,20,27,29,34)

4. Meten van lichaamstemperatuur

Het meten van de lichaamstemperatuur is niet eenvoudig omwille van de uitgebreide keuze aan materiaal en plaats van meting. De lichaamstemperatuur kan gemeten worden gebruik makend van een kwikthermometer, een digitale thermometer, een chemische thermometer of een infraroodthermometer. De plaatsen waar de temperatuur kan gemeten worden zijn de mond, de gehoorgang, de axilla, het rectum en de huid.

De aanbevolen methode voor temperatuurmeting moet rekening houden met correctheid, betrouwbaarheid, haalbaarheid en beste benadering van de centrale lichaamstemperatuur.(7)

Als gouden standaard wordt het gebruik van een kwik- of digitale thermometer voor meting oraal bij grotere kinderen en rectaal bij zuigelingen of jonge kinderen aanbevolen.(12,26)

Technisch gezien moeten de volgende opmerkingen gemaakt worden:

- Kwikthermometers worden afgeraden omwille van het gevaar van kwik;(7)
- Wegens de kans op glasbreuk wordt een glazen thermometer ontraden.(26)

Voor wat betreft de plaats van meting:

- Wegens (weliswaar kleine) kans op perforatie worden systematische rectale meting en orale meting niet aanbevolen.(7,26)
- Andere aandachtspunten bij een rectale meting zijn de diepte van inbrengen van de thermometer, de aanwezigheid van stoelgang, de trage wijziging van de rectale temperatuur tegenover de wijziging van de centrale temperatuur en de kans op overbrengen van infecties bij gebrekkige hygiëne.(7)
- Axillaire meting lijkt eenvoudig uitvoerbaar doch moet correct gebeuren thv de axillaire arterie. De resultaten van deze meting blijven sterk afhankelijk van de omgevingsfactoren.(7,12,26)
- Orale meting geeft de temperatuur weer van de linguale bloedvaten. Deze methode is minder correct na inname van voeding en bij mondademhaling. Bij jonge kinderen is de methode moeilijk uitvoerbaar.(7)
- Tympanische meting geeft een zeer nauwkeurige benadering van de centrale temperatuur wanneer de meting vlakbij het tympanum gebeurt. De in de handel

zijnde thermometers meten thermische radiatie uitgaande van het tympanum en de uitwendige gehoorgang. Bij foute positionering zal de probe (met diameter van 8 mm) de radiatie meten komende van de gehoorgang en de huid, en zal de meting minder accuraat zijn. De gehoorgang is nauw bij jonge kinderen: 4 mm bij de geboorte, 5 mm op de leeftijd van 2 jaar. Daarom is tympanische meting niet aanbevolen bij jonge kinderen.(7,12,26)

- Infraroodthermometers meten de temperatuur van de huid bijvoorbeeld ter hoogte van voorhoofd en temporale streek. De sensitiviteit is hoog doch de specificiteit is veel lager ten opzichte van de rectale meting.(26)
- Fopspeenthermometers zijn niet geschikt bij zieke kinderen, vooral in geval van respiratoire problemen en zijn weinig nauwkeurig.(7)
- Palpatie door ouders, of hun indruk dat hun kind koorts heeft, zijn geen nauwkeurige 'meetmethodes' doch moeten door de arts steeds geloofd en ook opgevolgd worden en gecontroleerd worden met een meting.(12)

Rekening houdend met veiligheid, correctheid van de meting en het aanvaardbaar zijn van de plaats van meting geeft NICE in 2007 dan ook een advies (26) afwijkend van de gouden standaard:

- Aan gezondheidswerkers wordt aangeraden bij kinderen jonger dan 4 weken de temperatuur thv de axilla te meten, en voor kinderen tussen 4 weken en 5 jaar te meten thv de axilla (digitaal of chemisch) en/of thv de gehoorgang met aangepast materiaal (infrarood).
- Er dient rekening gehouden te worden met een mogelijk kleine afwijking (0,5°) ten opzichte van de rectale meting.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) publiceert in 2008 (27):

- De temperatuur dient bij voorkeur rectaal gemeten te worden, andere metingen zijn onbetrouwbaar.
- Bij kinderen jonger dan 3 maanden is het belangrijk om zeker te weten of er sprake is van koorts. Bij hen wordt dan ook aangeraden de temperatuur altijd rectaal te meten.

De Canadian Paediatric Society geeft in 2009 de volgende richtlijn:(7)

- van geboorte tot 2 jaar:
 - definitieve meting: rectaal
 - screening bij laag risico kinderen: axillair
- tussen 2 en 5 jaar:
 - definitief: rectaal
 - screening bij laag risico kinderen: axillair, tympan (of temporale arterie – enkel in ziekenhuis)
- ouder dan 5 jaar:
 - definitief: oraal
 - screening bij laag risico kinderen: axillair, tympan (of temporale arterie – enkel in ziekenhuis).

5. Oorzaken van koorts

Koorts is een objectief teken dat optreedt bij infecties, trauma, operatie en als reactie na toedienen van vaccins.

Infecties blijven een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit op kinderleeftijd. Het aantal ernstig verlopende infecties is fors gedaald de voorbije decennia, en daarin speelt de uitbreiding van het basisvaccinatieschema een belangrijke rol. Tijdig herkennen, correcte evaluatie en gepaste opvolging van koorts kan leiden tot verder dalen van het aantal ernstig verlopende infecties.

De meerderheid van kinderen met koorts hebben een zelflimiterende virale infectie of koorts met duidelijke oorzaak waarvoor specifieke therapie kan worden gegeven. De minderheid heeft koorts zonder duidelijke oorzaak en een klein deel daarvan heeft een ernstige bacteriële infectie (pneumonie, meningitis, sepsis, septische artritis, osteomyelitis, urineweginfectie).(8,19,26,27)

Vooraf bij jonge zuigelingen is het zeer moeilijk om enkel op basis van de lichaamstemperatuur een onderscheid te maken tussen goedaardige virale infecties en levensbedreigende (bacteriële) infecties.(7,12,26)

Diagnose en opvolging van koorts wordt in die leeftijdsgroep ook bemoeilijkt door snelle verandering van het klinisch beeld.(26)

Koorts kan optreden binnen de 48 u na toediening van de basisvaccins.(6)

Er worden niet meer bijwerkingen vastgesteld na toediening van combinatievaccins tegenover het aantal bijwerkingen na toediening van de monocomponenten. Meestal gaat het om matige stijging van de lichaamstemperatuur. Hoge koorts postvaccinaal is mogelijk door vaccin endotoxines.(9)

Kinderen jonger dan 3 maanden hebben een hogere kans op ernstige bacteriële infecties.(12) In die leeftijdsgroep worden de eerste basisvaccins toegediend. Er bestaat geen evidentie dat koorts bij deze kinderen anders zou moeten opgevolgd worden dan bij kinderen die geen vaccin gekregen hebben.(6)

Er bestaat geen evidentie dat het profylactisch toedienen van antipyretica voor of tijdens het vaccineren het aantal lokale of algemene post-vaccinatieverschijnselen klinisch significant beïnvloedt. Dit wordt dan ook afgeraden.(23,37)

6. Klinische tekenen van koorts

De fysiologische respons van temperatuursverhoging als respons op een infectie veroorzaakt een aantal klinische tekenen: flushing, discomfort (malaise, wenen, verminderde activiteit, verminderde eetlust en gewijzigd slaappatroon), pijn, koude gevoel, rillen, verhoging van hartritme en bloeddruk. Door vochtverlies kan dehydratie optreden.

Omwille van het relatief grote lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht, en het beperkte concentratievermogen van de nieren in geval van ondervulling zal een jonge zuigeling sneller dreigen te dehydreren dan een ouder kind of een volwassene.(27,34)

Al deze tekenen kunnen veroorzaakt worden door de koorts, doch ook door de onderliggende ziekte, of door combinatie van beide.(26)

Het rillen ontstaat door contractuur en relaxatie van de spieren om warmte te produceren. Het koude gevoel ontstaat door stimulatie van de thermoreceptoren die vasoconstrictie ter hoogte van de huid en vermindering van het warmteverlies door de huid veroorzaken.

Wanneer het nieuwe setpoint is bereikt houden de symptomen op.

Koorts kan gepaard gaan met tekenen van cardiorespiratoire instabiliteit zoals hypotensie, tachycardie, cyanose, verminderde huiddoorbloeding en wisselend bewustzijn. Deze toxisch uitziende kinderen vragen dringende aanpak met identificatie van de infectie en opstart van een adequate behandeling.(19,26)

Naast deze tekenen eigen aan de koorts kunnen klinische tekenen eigen aan een veralgemeende of focale infectie duidelijk zijn. De tekenen van een goedaardige virale infectie zijn vaag, kunnen zelden bevestigd worden en hoeven geen behandeling.(26) Zelfs al vindt men tekenen van een virale infectie of van een focale bacteriële infectie, steeds moet verder gezocht worden of een geassocieerde ernstige bacteriële infectie aanwezig is.(31)

7. *Predictieve waarde van koorts*

▪ *Hoogte van en verloop van de temperatuur:*

De idee dat er een eenvoudig verband zou bestaan tussen hoogte en duur van de koorts en de ernst van de oorzakelijke aandoening is gebaseerd op de vaak voorkomende vaststelling dat een goedaardig verlopende virale aandoening vaak gepaard gaat met weinig verhoging van de temperatuur, en meestal spontaan en op korte tijd verdwijnt. De hoogte en de duur van de koorts hebben echter geen predictieve waarde om het risico van invasieve infecties in te schatten.(3,5,12,13,26,27)

Een uitzondering moet gemaakt worden bij zuigelingen jonger dan 6 maanden waar de kans op ernstig beloop van bacteriële infecties veel groter is dan bij oudere kinderen:

- bij kinderen tussen 0-8 weken met $t^{\circ} > 40^{\circ}\text{C}$ is de sensitiviteit voor vaststellen van ernstige bacteriële infectie 21% en de specificiteit 97%;
- bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt wel een verband gevonden tussen een temperatuur van $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en een ernstig verlopende infectie.

Daarom wordt gesteld dat de hoogte van de temperatuur alleen niet kan gebruikt worden als mogelijke indicator voor de aanwezigheid van een ernstige bacteriële infectie, behalve in de volgende leeftijdsgroepen (26,27):

- kinderen jonger dan 3 maanden met $t^{\circ} \geq 38^{\circ}\text{C}$;
- kinderen tussen 3 en 6 maanden met $t^{\circ} \geq 39^{\circ}\text{C}$.

Voor wat betreft de duur van de koorts is de evidentie naar enig verband zwak, met uitzondering van:

- kortdurende koorts kan doen denken aan (meestal occulte) bacteriëmie;
- koorts welke langer dan 5 dagen duurt, die moet doen denken aan de ziekte van Kawasaki.

▪ *Respons op antipyretica:*

Zowel in geval van goedaardige virale aandoeningen als bij ernstig verlopende bacteriële of virale infecties kan de koorts snel dalen na toediening van antipyretica. De respons op het toedienen van antipyretica uitgedrukt in tijdsduur (begin de respons en duur van de temperatuursdaling) en de mate van temperatuurdaling verlaagt de likelihood op ernstig beloop van infecties niet.(12,13,19,26)

Toediening van antipyretica zal enkel de temperatuur en het discomfort beïnvloeden doch doet meestal - doch niet altijd - weinig aan de vaak snel evoluerende klinische toestand in geval van een invasieve infectie. Indien aanwezig blijft het toxisch beeld meestal - doch niet altijd - aanwezig na toediening van antipyretica.(5) De respons op antipyretica kan dan ook niet gebruikt worden ter differentiatie tussen mineure en ernstig verlopende infecties.

Wanneer men de 'traffic light' observatieschalen (*tabel 3*) voor de evaluatie van de klinische tekenen gebruikt in longitudinaal onderzoek blijkt dat wanneer kinderen met aanvankelijk een slechte score (en dus hoge kans op ernstig verlopende bacteriële infectie) 1 - 2 uur na toediening van antipyretica geherevalueerd worden, de score soms wijzigt bij kinderen zonder ernstige infectie. Dit zou kunnen doen besluiten dat evaluatie van de klinische tekenen van

het kind vooraleer antipyretica worden toegediend een vollediger en correcter beeld geeft en dat herevaluatie na toedienen van antipyretica zeker noodzakelijk blijft ter differentiatie tussen ernstige en niet ernstige infecties. Doch meer onderzoek is nodig om dit als indicator te gebruiken.(5,26)

Samengevat:

- De hoogte en de duur van de koorts hebben geen predictieve waarde om het risico van invasieve infecties in te schatten.
- De respons op het toedienen van antipyretica (tijdsduur en mate van temperatuurdaling) heeft geen predictieve waarde over de kans op ernstig verlopende bacteriële infecties.
- Evaluatie van de klinische tekenen van het kind vooraleer antipyretica worden toegediend geeft een vollediger en correcter beeld voor inschatting van de kans op ernstig verlopende bacteriële infectie. Herevaluatie na de toediening blijft uiteraard ook noodzakelijk.

8. Aanpak van koorts

Bij melding of vaststelling van koorts is het belangrijk de situatie zo goed mogelijk in te schatten:(12,26)

1. De kinderen met levensbedreigende situatie te identificeren (luchtweg, ademhaling, circulatie en niveau van bewustzijn); deze kinderen moeten onmiddellijk verwezen worden voor intensieve verzorging;
2. Aan- of afwezigheid van tekenen die kunnen wijzen op ernstige bacteriële infectie: deze kinderen moeten dringend verwezen worden en nagekeken binnen de 2 uur;
3. Aan- of afwezigheid van symptomen al dan niet duidend op een specifieke diagnose: opvolging binnen deze groep hangt af van de klinische gegevens;
4. Wanneer geen argumenten van verhoogd risico op ernstige infectie aanwezig zijn moet voldoende informatie verstrekt worden voor wat betreft verdere opvolging, of en wanneer herevaluatie dient te gebeuren.

Er bestaat een grote bezorgdheid over het voorkomen van koorts, in die mate dat men koorts niet als symptoom of teken beschouwt doch wel als ziekte met mogelijke complicaties als hersenbeschadiging, stuipen, en zelfs overlijden.(8)

Omwille van die 'koortsfobie' wordt vaststellen van koorts vaak gevolgd door excessieve monitoring en behandeling.(2,8,15,17,26)

Op die manier wordt niet het kind zelf maar zijn temperatuur geobserveerd. Uit schrik voor de gevolgen van koorts wordt weinig aandacht geschonken aan het nagaan van potentieel gevaarlijke oorzaken van koorts en zo goed als niet meer gedacht aan mogelijke bijwerkingen of gevaren van de koortswerende behandeling.(2,15,22,26)

9. Koorts en ernstige bacteriële infecties

Bij niet-toxisch uitziende kinderen is koorts meestal veroorzaakt door een virale infectie. Bij een aantal kinderen met koorts zijn er symptomen en tekenen die wijzen op een focale infectie; bij een belangrijk aantal echter is er geen evidente infectieuze oorzaak zelfs na grondige investigatie. De meeste kinderen met koorts vertonen geen toxisch beeld, doch koorts kan het eerste teken zijn van ernstige bacteriële infectie. Het is een ware uitdaging om bij kinderen met koorts het kleine aantal kinderen met hoog risico op invasieve bacteriële infecties te gaan opzoeken.(12,13)

Uitgezonderd bij jonge zuigelingen gaat een systemische bacteriële infectie steeds gepaard met verhoging van de lichaamstemperatuur.(7,31)

De hoogte van de koorts is geen geïsoleerde parameter die indicatie geeft over de ernst van de situatie, doch zoals in de 'traffic light' observatieschalen (*tabel 3*) (26) zichtbaar is

moeten zuigelingen jonger dan 3 maanden met t° vanaf 38°C en zuigeling tussen 3 en 6 maanden met t° vanaf 39°C als hoog risico op ernstig beloop worden beschouwd.

Bij kinderen met temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$ bedraagt de kans op bacteriële infecties met ernstig beloop voor

- de leeftijdsgroep < 2 weken 25%,
- de leeftijdsgroep 0-4 weken 13%,
- de groep tussen 4-8 weken 8%.(12)

In die leeftijdsgroep met verhoging van de lichaamstemperatuur is de kans op bacteriëmie en meningitis voor

- de groep 0-4 weken 2%,
- voor de groep 4-8 weken 0,8%.

Elk kind met koorts moet nagekeken worden op aan- of afwezigheid van de symptomen en tekenen wijzend op een ernstige infectie. Daartoe is een klinisch onderzoek met evaluatie van temperatuur, hartritme, ademhalingsfrequentie, capillaire refill tijd (CRT) en (bij afwijkende CRT) bloeddrukbeoordeling nodig.

Het vinden van een virale luchtweginfectie zoals rhinitis sluit een occulte bacteriëmie niet uit. Vaststellen van een otitis media vermindert de kans op bacteriëmie niet.(31)

10. Koorts en leeftijd

De leeftijd van het kind is beslissend voor de aanpak van koorts op gebied van diagnose, opvolging en behandeling.(3)

Omwille van hun immuniteitsstatus is de kans op bacteriëmie verschillend bij zeer jonge zuigelingen ten opzichte van oudere kinderen. Zuigelingen en jonge kinderen zijn gevoeliger aan koorts door het kleiner volume, het relatief hoger lichaamsoppervlak, en kleinere hoeveelheid aanwezig subcutaan vet. De kans op dehydratie is groter. Waar koorts als reden van consult wordt aangegeven gaat het in 40% om kinderen jonger dan 6 maanden, in 60% zijn de kinderen tussen 6 maanden en 6 jaar, met een piek tussen 6 en 18 maanden.(13,26)

Jonge zuigelingen vertonen vaak weinig specifieke symptomen waardoor het onderscheid tussen goedaardige of ernstige verloopende virale en bacteriële infectie op basis van een objectieve meting van de temperatuur zeker niet indicatief is.(7,26,27)

Juist omwille van de grotere kans op ernstige bacteriële infecties is een meer agressieve aanpak en opvolging van koorts bij jonge zuigelingen nodig. Vandaar de verschillende vormen van aanpak naargelang de leeftijd.(26,27)

Bij kinderen jonger dan 3 maanden kan een ernstige infectie soms gepaard gaan met normale en zelfs subnormale temperatuur, en kunnen de symptomen die wijzen op een ernstige infectie aspecifiek of afwezig zijn.(18)

Bij deze kinderen moet rectaal gemeten temperatuur vanaf 38°C beschouwd worden als alarmsignaal.(31) Controle van temperatuur, hartritme en ademhalingsfrequentie is nodig en doorverwijzing is nodig voor verder onderzoek (bloed, urine, bij alarmtekens lumbaal vocht en RX thorax).

Omwille van verschillende factoren zijn de pathogenen verantwoordelijk voor de bacteriële infecties verschillend naargelang de leeftijd:

- Tussen 0 en 4 weken gebeurt een infectie meestal na overdracht in het geboortekanaal: groep B streptokokken, Stafylococcus aureus en Listeria monocytogenes en andere gram negatieve enterobacteriën;(12)
- Dezelfde kiemen komen ook voor in de groep tussen 4 en 12 weken, doch op die leeftijd komen Streptococcus pneumoniae en Neisseria meningitidis soms voor;

Haemophilus influenzae type B komt enkel nog voor bij niet gevaccineerde kinderen;(12)

Toepassing van het standaardvaccinatieschema met systematische vaccinatie tegen pneumococcon, H influenzae B en meningococcon heeft de prevalentie van invasieve infecties veroorzaakt door deze kiemen grotendeels doch niet volledig verlaagd.(19,22,26)

- Kinderen die verblijven in de kinderopvang maken vaker otitis media veroorzaakt door Streptococcus pneumoniae door, en zijn een risicogroep voor invasieve pneumococconinfecties;(19)
- E coli is de meest frequente oorzaak van urineweginfecties;
- Salmonella spp. en Shigella spp. veroorzaken de meeste bacteriële enteritiden.

Het beschermend effect van borstvoeding op otitis, lagere luchtweginfecties en gastrointestinale infecties is niet absoluut, en is enkel duidelijk bij het geven van uitsluitend borstvoeding.(32)

11. Inschatten van de kans op ernstige infecties bij koortsig kind

Door middel van grote prospectieve cohortenstudies is nagekeken of voor de verschillende leeftijdsgroepen kinderen met koorts observatieschalen kunnen gebruikt worden als predictor voor de kans op ernstige infectie, met een grotere specificiteit en sensitiviteit dan een klinisch onderzoek en een anamnese. Het is de bedoeling, gebaseerd op de combinatie van objectieve symptomen en tekenen, een onderscheid te kunnen maken tussen kinderen met risico op ernstige infecties en deze met mineure goedaardige virale aandoeningen.(26)

Kinderen in de neonatale periode (0 – 1 maand) hebben het hoogste risico op ernstige bacteriële infecties. Bij die groep moet elke temperatuur van 38°C en meer gevolgd worden door grondige screening op bacteriële infectie (onderzoek van bloed, urine, lumbaal vocht, stoelgang). Bij tekenen van luchtwegproblemen dient dit aangevuld te worden door RX thorax. Ziekenhuisopname is geïndiceerd.(3,4,12,19,27,31,38)

Tussen 1 en 3 maanden zal de opvolging verschillen naargelang de klinische toestand. De **Rochester criteria** (*tabel 1*)(18) kunnen een handleiding zijn in het definiëren van laag risico kinderen. Hierbij wordt rekening gehouden met klinische tekenen en een aantal resultaten uit laboratoriumonderzoeken.(12,18,19,31,38)

In de groep kinderen tussen 3 maanden en 3 jaar is invasieve bacteriële infectie minder vaak voorkomend doch komt vaakst occulte bacteriëmie voor.(13)

De **Yale Observation Scale** (*tabel 2*) (35) werd ontwikkeld en gebruikt voor kinderen in die leeftijdsgroep met koorts zonder aanwijsbare oorzaak. Bij elke variabele in de tabel wordt een score toegekend. De totaalscore laat enerzijds toe te besluiten welke kinderen het hoogste risico op bacteriële infectie hadden zodat selectief antibiotica konden worden voorgeschreven, anderzijds kon interpretatie van de score onnodige ziekenhuisopnames van kinderen met niet-ernstige infecties voorkomen.(12,27,31,35)

Bij niet toxische kinderen met t° lager dan 39°C is uitgebreid onderzoek niet geïndiceerd. Herevaluatie na 2-3 dagen is aanbevolen. Bij t° hoger dan 39°C moet verder onderzoek gebeuren, onafhankelijk van al dan niet aanwezigheid van toxische tekenen.

Een beperking van het gebruik van dit systeem bestaat erin dat bij hoge score er terecht een dringende aanpak wordt voorgesteld, bij lagere score moet herevaluatie gebeuren.

Omdat gezocht werd naar een evaluatie-instrument bruikbaar voor alle leeftijden en gebaseerd op klinische tekenen werd een ander scoresysteem ontworpen, het '**traffic light**' systeem (*tabel 3*).(26)

De aanpak en opvolging van vastgestelde koorts hangt af van de inschatting van het risico.

- Kinderen met één (of meerdere) kenmerken uit de kolom 'hoog risico' worden als hoog risico beschouwd. Vaststelling van symptomen welke een levensbedreigende toestand laten vermoeden moeten leiden tot verwijzing naar een intensive care afdeling. Bij vaststellen van een of meerdere van de alarmsymptomen moeten de kinderen binnen de 2 uur onderzocht worden door een arts.
- Kinderen met koorts en een van de kenmerken uit de kolom 'intermediair' en geen enkel teken uit de kolom 'hoog risico' worden als intermediair beschouwd. Bij vaststellen van een of meerdere van deze tekenen moeten deze kinderen naar een arts verwezen worden.
- Kinderen met tekenen uit de kolom 'laag risico' en geen kenmerk uit de kolommen 'intermediair' of 'hoog risico' hebben een laag risico. Deze kinderen hoeven geen onderzoek mits advies met richtlijnen voor verdere opvolging van de koorts.

12. Behandeling van koorts

Normaliseren van de lichaamstemperatuur is meestal niet mogelijk, en is ook niet nodig. Er bestaat geen evidentie voor wat betreft indicaties voor antipyretische therapie.(15,26,27,30,34)

De voornaamste reden om antipyretisch te behandelen is behandeling van de koortsgerelateerde discomfort, al bestaat weinig onderzoek naar dit effect (17). Antipyretica worden niet toegediend wanneer koorts geïsoleerd voorkomt zonder geassocieerd ongemak.(14,15,16,17,26,27)

Antipyretica kunnen niet systematisch toegediend worden bij kinderen met koorts.(8,26)

Acetylsalicylzuur wordt bij kinderen met koorts afgeraden gezien het mogelijk verhoogd risico van Reye-syndroom.

Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen gebruikt worden als koortswerend middel(26,27). Beide brengen het setpoint gestuurd door de hypothalamus op lager niveau(29). Hun antipyretisch effect is gebaseerd op activeren van mechanismen van warmteverlies om de lichaamstemperatuur snel te doen dalen.(2,29)

De werking van beide verschilt in farmacodynamiek en -kinetiek.

Toediening van **paracetamol** geeft een antipyretisch effect reeds binnen het uur (24), geeft symptomatisch verbetering van het discomfort, en heeft geen negatief effect op de duur van de oorzakelijke aandoening (16).

Het effect van paracetamol naar veiligheidsaspecten toe wordt sinds lang opgevolgd. Bij acute overdosering is er een belangrijk risico van hepatotoxiciteit.(2,15,29)

Ibuprofen, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID), zou beter antipyretisch werken dan paracetamol de eerste 4 uur na toediening.(17)

Ibuprofen heeft naast een antipyretisch ook een anti-inflammatoir effect en een langere werkingsduur. Ibuprofen kan zelfs in normale dosering maagproblemen en overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Het kan niet toegediend worden bij kinderen jonger dan 6 maanden en wordt met enige voorzichtigheid aangeraden bij kinderen met astma omwille van de kans op bronchoconstrictie. Bij dehydratie (bijvoorbeeld igv diarree) en bij overdosering is niertoxiciteit onder vorm van interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie beschreven(2,17). Er bestaat een mogelijk risico van ernstige cutane en subcutane complicaties bij toediening van ibuprofen aan kinderen met varicella.

Alternerend en/of gecombineerd toedienen van beide werden onderzocht.

Enkel wanneer er geen effect is met het ene antipyreticum kan overwogen worden een ander antipyreticum toe te dienen.(2,17,26,30)

Gecombineerd toedienen verhoogt het antipyretisch effect doch verhoogt het risico op foute dosering en op bijwerkingen.(17)

Alhoewel antipyretica voorschriftvrij verkocht worden, zeer frequent gebruikt worden en over het algemeen als veilig worden beschouwd, verdient correcte toediening in dosis en wijze aanbeveling.(15,30,36)

Theoretisch bestaat de mogelijkheid dat door toedienen van antipyretica het positief effect van de verhoogde lichaamstemperatuur tenietgedaan wordt en daardoor de koortsperiode langer wordt.(21,29) Dit wordt niet bevestigd in onderzoek.

Rectaal toedienen van paracetamol kan door niet-voorspelbare en wisselende absorptie aanleiding geven tot sterk wisselende bloedspiegels waardoor de biobeschikbaarheid niet voorspelbaar is. Daarom is orale toediening aan te bevelen. Rectaal toedienen kan aanbevolen zijn ingeval van braken.(2,33)

De toegediende dosis is afhankelijk van leeftijd en gewicht. Door sterk wisselende grootte en fysiologie binnen de groep kinderen is zowel suboptimale als toxische dosis mogelijk.(2,29,33,36)

De aanbevolen dosis van paracetamol bedraagt per os 10 à 15 mg/kg, deze dosis tot 4 maal per dag, met minstens 4 uur tussen twee toedieningen.

Voor ibuprofen bedraagt de aanbevolen dosis per os 7 à 10 mg/kg, deze dosis tot 3 maal per dag, met minstens 6 uur tussen twee toedieningen.

Bij fysieke afkoeling wordt centraal niets beïnvloed en wordt door afkoeling ter hoogte van de huid (afkoelingsbad, ijspakking) getracht de centrale temperatuur te verlagen. Daardoor zal die temperatuur lichtjes (0,4°) gaan dalen maar door secundaire warmteproductie wordt de lichaamstemperatuur terug naar het centraal ingestelde punt gebracht.(24,25,29) De warmteproductie gebeurt door activiteit van de spieren (rillen, beven) en door het huilen omwille van het onaangenaam effect voor het kind. De combinatie van dit alles veroorzaakt aanzienlijke metabole stress, zeker in geval van plotse en doorgedreven afkoeling.(8,14,26,29,34)

Volledig ontkleden of integendeel warmer aankleden beïnvloedt ook alleen de huidtemperatuur en wordt om dezelfde reden afgeraden.(26,34)

13. Koorts en koortsstuipen

Hyperthermische stuipen treden op bij 2 – 5% van alle kinderen tussen de leeftijd van 6 maand en 5 jaar. In ongeveer de helft van de gevallen treden de stuipen op bij het beginnen oplopen van de temperatuur, in het begin van de koortsperiode en zijn ze het eerste teken van koorts. Er bestaat een genetische predispositie. (1,10,11,27,28)

Het herhalingsrisico bij een volgende koortsperiode is afhankelijk van de leeftijd op het moment van de eerste aanval: 30% bij een het kind ouder dan 12 maanden, 50% bij een kind jonger dan 12 maanden. Wanneer een recidief één maal is voorgekomen is de kans op herhaling daarna 50%.

Koortsstuipen worden onderverdeeld in enkelvoudige en gecompliceerde vormen.

Enkelvoudige koortsconvulsies duren minder dan 15 minuten, zijn veralgemeend en herhalen zich niet binnen de 24 u.(28)

Gecompliceerde vormen duren langer, zijn eerder focaal en komen meermaals per 24 u voor. De tonisch-klonisch fase wordt gevolgd door een postictale fase met bewustzijnsvermindering die maximaal zestig minuten duurt.

Om de aanval te onderdrukken kan diazepam rectaal worden toegediend. Dit kan het bewustzijn beïnvloeden.

Wanneer convulsies tijdens een koortsperiode voorkomen is verder onderzoek naar de focus van de infectie noodzakelijk om ernstig beloop van bacteriële infectie, meningitis of intracraniale infecties als oorzaak uit te sluiten. Alhoewel zeldzaam kunnen convulsies het eerste teken zijn van een meningitis.(10,28)

Studies tonen aan dat koortsstuipen benigne zijn en geen lange termijn invloed hebben op gedrag, intellect en geheugen. (1)

Kinderen welke enkelvoudige koortsconvulsies doormaakten hebben op de leeftijd van 7 jaar hetzelfde risico op ontwikkelen van epilepsie als andere kinderen, namelijk 1%.

Kinderen die op het moment van de eerste aanval jonger zijn dan 12 maanden, met verschillende recidieven van koortsstuipen, en epilepsie in de familiale anamnese vertonen wel een hogere kans op epilepsie op de leeftijd van 25 jaar, namelijk 2,4%.

De ontwikkeling van epilepsie is genetisch voorbestemd en niet veroorzaakt door hersenbeschadiging tengevolge van de koortsconvulsies.(1)

Er zijn geen argumenten die aantonen dat in deze groep behandeling van enkelvoudige koortsconvulsies de ontwikkeling tot epilepsie tegengaat.

Er bestaat geen evidentie dat de kans op koortsstuipen vermindert door behandeling met antipyretica.(10,26) Onderhoudstherapie met anticonvulsiva ter profylaxe van recidieven worden niet systematisch aanbevolen.(11,27,28,29) Ter geruststelling kan (een recept voor) een rectiole met diazepam in de juiste dosering worden achtergelaten, met instructies voor het gebruik in geval van recidief convulsie.(28)

14. Systematische behandeling van koorts

Omwille van de bevorderlijke rol van koorts in de immunologische respons dient gekeken te worden naar het oorzakelijke ziekteproces, het klinisch beeld en de interactie van het kind in zijn omgeving. De aanpak moet dan ook gebaseerd zijn op de kliniek en niet op de hoogte van de lichaamstemperatuur.

Het gebruik van antipyretica bij het kind zou slechts moeten overwogen worden wanneer koorts ongemak of symptomen veroorzaakt.(14,16,17,26,29,30)

Omwille van de angst voor koorts en de mogelijke gevolgen ervan wordt vaak fout aangepakt:

- wordt iedere verhoging van lichaamstemperatuur snel gevolgd door toediening van antipyretica;
- worden kinderen tijdens hun slaap herhaaldelijk wakker gemaakt om temperatuur te meten en antipyretica toe te dienen;
- wordt wanneer de koorts 1 uur na toedienen van antipyretica niet gedaald is een ander middel toegediend.

Bij kinderen met onderliggende pathologie (zoals hart-, long-, of nierziekten, neurologische aandoeningen, metabole aandoeningen) kan koorts gepaard met snellere ademhaling en hartritme extra belasting betekenen. Deze kinderen dienen wel sneller antipyretisch behandeld te worden.

15. Adviezen voor verzorging en opvolging buiten de ziekenhuissetting

De meeste kinderen met koorts blijven uiteraard buiten een ziekenhuis en worden opgevangen en verzorgd door ouders of binnen de kinderopvangsector. Soms wordt van bij de aanvang van het probleem medisch advies ingewonnen. De meeste kinderen genezen zonder problemen. In een aantal gevallen zal de toestand echter niet verbeteren of zal de toestand ernstiger worden.

Elke verzorger moet dan ook weten op welke manier de kinderen moet opgevolgd worden en wanneer hulp moet gevraagd worden.

Belangrijke aandachtspunten:(14,26)

- koorts:
 - betekenis van koorts in een ziekteproces;
 - betekenis van koorts en relatie tot de leeftijd;
 - wanneer moeten en kunnen antipyretica toegediend te worden.
- kennis van alarmsymptomen:
 - ernstig ziek zijn, snelle achteruitgang;
 - huid: bleke of cyanotische kleur, huidbloedingen;
 - tekenen van dehydratie: weinig vochtinname, verminderde urineproductie, droge mucosae, ingevallen fontanel;
 - verminderd of wisselend bewustzijn;
 - ontroostbaar huilen of zeer weinig huilen, kreunen;
 - veranderd ademhalingspatroon, kreunen, tirage, neusvleugelademen, periodes van apnoe.
- wegens gevaar van dehydratie:
 - het kind moet regelmatig (extra) vocht worden aangeboden; bij borstgevoede kinderen wordt frequenter borstvoeding aangeboden;
 - tekenen van dehydratie worden nagekeken door te letten op ingezonken fontanel, droge mond mucosa, ingezonken ogen, afwezigheid van tranen, verminderde urineproductie, algemeen onwelzijn;
 - bij tekenen van dehydratie moet medisch advies ingewonnen worden.
- regelmatig toezicht met opvolging van de klinische toestand (ook 's nachts) is belangrijk.
- het kind blijft best weg van dagopvang of school, maar melding van het ziek zijn is aanbevolen.
- in een aantal situaties zal het kind met koorts in een ziekenhuis opgenomen worden:
 - zeer jonge leeftijd;
 - aanwezigheid van alarmtekenen.
- tekenen die kunnen wijzen op pneumonie:
 - koorts;
 - gecombineerd met hoesten, tachypnoe, tirage.
- tekenen die kunnen wijzen op meningitis:
 - verhoogde (of verlaagde bij jonge zuigelingen) temperatuur
 - bewustzijnsverandering
 - prikkelbaarheid
 - hypotonie of hypertonie
 - convulsies
 - voedingsproblemen
 - niet indrukbare rash.
- er moet dringend (nieuw) advies ingewonnen bij een arts zodra de toestand wijzigt:
 - bij convulsies
 - bij ontstaan van een rash, petechieën of bloedingen
 - minder goede algemene toestand
 - ongerustheid over de toestand
 - koorts duurt langer dan 5 dagen.

Samengevat:

- koorts, gedefinieerd als lichaamstemperatuur vanaf 38°C, is een vaak voorkomend teken bij kinderen, en vaak aanleiding tot consult
- de methode van meten verschilt naargelang de leeftijd van het kind; de gouden standaard bij jonge kinderen is rectale meting
- de lichaamstemperatuur wordt geregeld ter hoogte van de anterieure hypothalamus
- exogene en endogene pyrogenen leiden in geval van infectie tot gelimiteerd verhogen van het setpoint
- koorts bevordert de immunologische respons
- koorts wordt meestal veroorzaakt door een goedaardig verlopende virale infectie, minder frequent door een bacteriële infectie, bij een klein aantal kinderen kennen deze infecties een ernstig beloop
- prioritair moet ingeschat worden of bij een koortsig kind hoog risico bestaat op ernstig verlopende virale of bacteriële infectie
- de kans op ernstig beloop is leeftijdafhankelijk
- hoogte van koorts en duur van koorts zijn geen indicator voor de ernst van de infectie
- antipyretica beïnvloeden het setpoint ter hoogte van de hypothalamus
- het toedienen van koortswerende middelen zal de koorts en gerelateerde tekenen verminderen doch een ernstig beloop van een bacteriële infectie meestal niet maskeren
- antipyretica worden niet toegediend wanneer koorts geïsoleerd voorkomt zonder discomfort
- de respons op toediening van antipyretica zegt niets over de ernst van de infectie
- koortsconvulsies zijn relatief ongevaarlijk
- het herhalingsrisico van koortsconvulsies wordt niet beïnvloed door sneller toedienen van antipyretica
- observatieschalen kunnen gebruikt worden als predictor voor de kans op ernstige infectie, en kunnen meer informatie geven als aanvulling op een klinisch onderzoek en een anamnese

Bijlagen

tabel 1: Rochester criteria voor opsporen van kinderen (tussen 1 en 3 maanden) met laag risico op ernstige bacteriële infecties (18)

- zuigeling ziet er goed uit
- zuigeling was voordien gezond:
 - o geboren na minimum 37 w zwangerschap
 - o geen perinatale antimicrobiële therapie
 - o geen behandeling voor onverklaarbare hyperbilirubinemie
 - o geen voorafgaande antimicrobiële therapie
 - o geen hospitalisatie
 - o geen chronische of onderliggende ziekten
 - o geen hospitalisatie langer dan de moeder (na de bevalling)
- geen argumenten voor infectie thv huid, weke weefsels, bot, gewricht of oor
- labo:
 - o WBC 5000-15000/mm³
 - o absolute telling neutrofielen < 1500/mm³
 - o urinesediment kleiner dan 10 WBC/veld
 - o igv diarree: stoelgang toont < 5 WBC/veld

tabel 2: Yale Observation Scale voor kinderen tussen 3 maand en 3 jaar (35)

	normaal = 1	matig afwijkend = 3	ernstig afwijkend = 5
wenen	heftig huilen, normale toon, niet huilen	snikken, onderbroken huilen	zwak, hoge schrei, continue schrei, weinig respons
reactie op ouders	- weent goed en stopt - tevreden, huilt niet	weent nu en dan	continu huilen met nauwelijks respons
wijziging status	- als wakker: blijft wakker - als slapen: ontwaakt gemakkelijk	ogen sluiten langzaam, wordt wakker na fors stimuleren	valt in slaap, komt niet wakker
kleur	roze	bleke ledematen, acrocyanose	bleek, cyanose, gemarmerd
hydratatie	- huid en ogen normaal - vochtige mucosae	- huid en ogen normaal - mond lichtjes droog	- huid droog - droge mucosae - ingevallen ogen
sociaal contact	- glimlachen - alert	- weinig glimlachen - +/- alert	geen glimlach, angstig, verward, expressieloos, niet alert

tabel 3: NICE richtlijnen voor inschatten van de kans op ernstige bacteriële infectie gerelateerd aan klinische tekenen (26)

	laag risico	intermediair risico	hoog risico
kleur	normale kleur huid, lippen, tong	bleekheid	bleek, gemarmerd, 'ashen', cyanose
activiteit	- reactie op sociale contacten - glimlacht - blijft wakker of wordt snel wakker - fors normaal huilen/niet huilen	- geen reactie op sociaal contact - wordt wakker na langdurig stimulatie - verminderde activiteit - geen glimlach	- geen reactie op sociaal contact - ziet er ziek uit voor gezondheidswerker - wordt niet wakker of blijft niet wakker - zwakke, hoge of continue schrei
respiratoir		- neusvleugelen - tachypnoe: >50/minuut 6-12 mnd >40/minuut >12 mnd - O ₂ saturatie < of = 95% - 'crackles'	- kreunen - tachypnoe > 60/minuut - matige tot ernstige intrekking van thorax
hydratatietoestand	- normale huid en ogen - vochtige mucosae	- droge mucosae - weinig vochtinname bij zuigelingen - CRT > of = 3 sec - verminderde urineproductie	verminderde huidturgor
andere		- koorts > 5 dagen - zwelling lidmaat of gewricht - pseudoparalyse lidmaat - nieuw 'lump' > 2 cm	- 0-3 mnd: t° ≥ 38°C - 3-6 mnd: t° ≥ 39°C - niet verdwijnende rash - gespannen fontanel - nekstijfheid - status epilepticus - focale neurologische tekenen - focale insulten - galbraken

Referenties

1. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile Seizures: Clinical Practice for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-1286
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen Toxicity in Children. *Pediatrics* 2001;108:1020-1024
3. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-545
4. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:508-511
5. Baker RC et al. Severity of Disease Correlated With Fever Reduction in Febrile Infants. *Pediatrics* 1989;83:1016-1019
6. Blumberg DA, Chatfield P et al. Severe Reactions Associated with Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: Detailed Study of Children With Seizures, Hypotonic-Hyporesponsive Episodes, High Fevers, and Persistent Crying. *Pediatrics* 1993;91:1158-1165
7. Community Paediatrics Committee, Canadian Paediatric Society (CPS), Position Statement reference No. CP00-01: Temperature measurement in paediatrics (2009)
8. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever Phobia: Have Parental Misconceptions About Fever Changed in 20 Years? *Pediatrics* 2001;107:1241-46
9. Dauber A et al. Procalcitonin Levels in Febrile Infants After Recent Immunization. *Pediatrics* 2008;122:1119-1122
10. Dunlop S, Taitz J. Retrospective review of the management of simple febrile convulsions at a tertiary paediatric institution. *J Paediatr. Child Health* (2005) 41,647-651
11. Evidence Based Pediatrics and Child Health. Editie 2001. ISBN 0-7279-1424-3. Febrile seizures. M Offringa
12. Evidence Based Pediatrics and Child Health. Editie 2001. ISBN 0-7279-1424-3. Fever in the young infant. G Neto
13. Evidence Based Pediatrics and Child Health. Editie 2001. ISBN 0-7279-1424-3. Fever without focus in the older infant. B Bulloch
14. Glatstein M, Scolnik D. Fever: to treat or not to treat? *World J Pediatr* Vol4 No4 November 15,2008
15. Greisman LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis.* 2002 Jun;15(3):241-5
16. Gupta H et al. Role of Paracetamol in Treatment of Childhood Fever: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Indian Pediatrics* 2007;44:903-911
17. Hay AD et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302
18. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, Powell KR. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1994;94:390-6

19. Luszcak M. Evaluation and Management of Infants and young Children with Fever. *Am Fam Physician* October 2001;64:1219-26
20. Mackowiak PA. Fever: Blessing or Curse? A Unifying Hypothesis. *Annals of Internal Medicine* 1994;120 Issue 12:1037-40
21. Mackowiak PA, Plaisance KI. Benefits and risks of antipyretic therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Sep 29;856:214-23
22. Madsen KA, Bennett JE, Downs SM. The Role of Parental Preferences in the Management of Fever Without Source Among 3- to 36-Month-Old Children: A Decision Analysis. *Pediatrics* 2006;117:1067-1076
23. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization (abstract). *Ann Pharmacother.* 2007 Jul;41(7):1227-1232
24. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2
25. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2
26. National Institute of Health and Clinical Excellence (2007) Feverish Illness in Children: assessment and initial management in children younger than 5 years of age. Available at: www.nice.org.uk
27. NHG-Standaard Kinderen met koorts. Berger MY et al. *Huisarts Wet* 2008;51(6):287-96
28. Offringa M, Moyer VA. Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ* 2001;323:1111-1114
29. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic Therapy : Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:449-456
30. Purssell E. Treatment of fever and over-the-counter medicines. *Arch Dis Child* 2007;92:900-901
31. Pusic MV. Clinical management of fever in children younger than three years of age. *Paediatr Child Health* 2007;12:469-472
32. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and Hospitalization for Diarrheal and Respiratory Infection in the United Kingdom Millenium Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:837-842
33. Scolnik D et al. Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the Treatment of Febrile Children. *Pediatrics* 2002;110:553-556
34. Taylor C. Clinical managing infants with pyrexia. *Nursing Times* 26 September 2006 Vol 102 No 39
35. Teach SJ, Fleisher GR. Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. *Occult Bacteremia Study Group. J Pediatr.* 1995;126(6):877-81
36. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child* 2009;94:161-164
37. Yalçın SS, Gümüş A, Yurdakök K. Prophylactic use of acetaminophen in children vaccinated with diphtheria-tetanus-pertussis (abstract). *World J Pediatr.* 2008 May;4(2):127-9
38. The Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicenter study. *Lancet* 2008;371:135-42

