



Rapid Review

Naproxen zur Differenzierung der Fieberursache

erstellt von Dr. Isabel Moser, Dr. Gernot Wagner, Dipl.-Kult. Irma Klerings

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Moser I., Wagner G., Klerings I., Naproxen zur Differenzierung der Fieberursache. Rapid Review. EbM
Ärztinformationszentrum; März 2025. DOI: <https://doi.org/10.48341/fc5z-q384>

Verfügbar unter: https://www.ebminfo.at/Naproxen_Differenzierung_Fieberursache

Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die bei Patient:innen mit Fieber unklarer Genese die Anwendung von Naproxen zur Differenzierung der Ursache untersuchten?

Ergebnisse

Studien

Wir identifizierten zwei Studien, die die Verabreichung von Naproxen (Naproxentest) bei Patient:innen mit Fieber unklarer Genese (FUO) untersuchten, um neoplastisches Fieber von anderen Fieberursachen zu unterscheiden. Die Studien wurden in Belgien und der Türkei durchgeführt. Insgesamt nahmen 97 Patient:innen an den Studien teil. Die Teilnehmer:innen waren im Durchschnitt 38 und 54 Jahre alt. Wir beurteilten das Bias-Risiko in einer Studie als moderat und in einer als hoch.

Resultate

- **Diagnostische Genauigkeit des Naproxentests bei Patient:innen mit FUO:** In zwei Studien mit moderatem bzw. hohem Bias-Risiko und einer niedrigen Prävalenz von neoplastischem Fieber zeigte der Naproxentest eine Sensitivität von 54,5 Prozent (95% Konfidenzintervall [KI] 23,4–83,3) und 100 Prozent (95% KI 2,5–100,0). Die Spezifität war in einer Studie 62,1 (95% KI 49,3–73,8) und in der zweiten Studie 10,5 Prozent (95% KI 1,3–33,1).

Vertrauen in das Ergebnis



0 von 3 = unzureichend

Das Vertrauen in die Evidenz ist unzureichend, um eine verlässliche Aussage zur Genauigkeit des Naproxentests für die Diagnose von neoplastischem Fieber bei Personen mit FUO zu treffen.

Tabelle 1: Diagnostische Genauigkeit des Naproxentests bei Patient:innen mit FUO

Studien	Risiko für Bias	Prävalenz*	Sensitivität (95% KI)*	Spezifität (95% KI)*	Testgenauigkeit	Stärke der Evidenz
Diagnostische Testgenauigkeitsparameter des Naproxentests bei Patient:innen mit FUO						
2 diagnostische Studien (1, 2) N=97	moderat	14,3%	54,5% (23,4% bis 83,3%)	62,1% (49,3% bis 73,8%)	61,0% (49,3% bis 72,0%)	 a, b, c
	hoch	5,0%	100% (2,5% bis 100,0%)	10,5% (1,3% bis 33,1%)	15,0% (3,2% bis 37,9%)	

Abkürzungen: FUO=Fieber unklarer Genese; N=Stichprobengröße; KI=Konfidenzintervall

* selbst berechnet

^a Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der reduzierten Aussagekraft der eingesetzten Studientypen (retrospektive diagnostische Studie) um zwei Stufen herab.

^b Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der niedrigen Stichprobengröße um zwei Stufen herab.

^c Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund des Bias-Risikos um eine Stufe herab.

Vertrauen in das Ergebnis



hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



unzureichend

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Einleitung

Als Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin, kurz: FUO) wird eine erhöhte Körpertemperatur über 38,3°C bezeichnet, welche mehrmals über einen Zeitraum von drei Wochen auftritt und für die eine initiale Abklärung keine Fieberursache identifizieren konnte (3). Mögliche Ursachen für FUO sind infektiöse, neoplastische oder rheumatische Erkrankungen (4, 5). Die Häufigkeit von neoplastischem Fieber bei Patient:innen mit FUO liegt bei 6,0 bis 17,9 Prozent (6-10).

Der Naproxentest wurde erstmals 1984 von Chang und Gross zur Unterscheidung einer neoplastischen Fieberursache von anderen Fieberursachen bei Patient:innen mit bereits bekannter maligner Grunderkrankung beschrieben (11, 12). Dabei wurde der Naproxentest erst eingesetzt, nachdem klinische, laborchemische, mikrobiologische und radiologische Untersuchungen keinen Hinweis für eine Infektion ergeben hatten und das Fieber auch nicht auf eine empirische Antibiotikatherapie angesprochen hatte. Stand nach ausführlicher Untersuchung und empirischer Antibiotikatherapie die Fieberursache noch immer nicht fest, wurde Naproxen mit einer Dosis von 250 mg zwei Mal täglich in einem Abstand von zwölf Stunden verabreicht. Ein positives Ansprechen auf den Naproxentest war wie folgt definiert: Temperaturabfall auf unter 37,2°C innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Verabreichung und kein neuerliches Auftreten des Fiebers während der weiteren Behandlung. Bei einem positiven Naproxentest wurde eine Neoplasie als Ursache des Fiebers angenommen. Bei negativem Naproxentest empfahlen die Autoren eine weitere Abklärung hinsichtlich anderer Fieberursachen wie Infektionen oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Wir fassen in diesem Antwortdokument die Evidenz zur diagnostischen Genauigkeit des Naproxentests, um bei Patient:innen mit FUO eine neoplastische von einer nicht neoplastischen Fieberursache zu unterscheiden, zusammen.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Epistemonikos und Embase. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH(Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 20. Jänner 2025. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>, Tabelle 1 und Tabelle 4 wurden mit GRADE pro GDT erstellt (<https://gradepro.org/>). Zur Beurteilung des Bias-Risikos der Studien verwendeten wir das validierte QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews 2) Instrument (13).

Anhand der in den Studien präsentierten Daten wurden Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und die dazugehörigen 95% KI mit der Software R berechnet (14).

Die Auswahl der Studien erfolgte anhand der in Tabelle 2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für Population, Zielerkrankung und diagnostischen Tests gemäß dem Cochrane Handbuch für Reviews der diagnostischer Testgenauigkeit (15).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Fieber unklarer Genese (FUO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit bekannter Fieberursache • Personen ohne Fieber
Zielerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • neoplastisches Fieber 	
Diagnostischer Test	<ul style="list-style-type: none"> • Naproxentest 	
Referenzstandard	<ul style="list-style-type: none"> • klinische, laborchemische, mikrobiologische und radiologische Untersuchungen zur Abklärung der Fieberursache • Verlaufsbeurteilung 	
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • stationär 	

Resultate

Studien

Wir identifizierten zwei Studien (1, 2), die Naproxen zur Differenzierung der Fieberursache bei Patient:innen mit FUO untersuchten. Die Auswahl der Studien ist in Abbildung 1 als Flussdiagramm dargestellt. Die Studien wurden in Belgien (1) und der Türkei (2) durchgeführt. Die 97 untersuchten Erwachsenen (32,0 Prozent Frauen) waren im Schnitt 38 und 54 Jahre alt. In Tabelle 3 sind die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammengefasst.

Eine Studie bewerteten wir mit einem moderaten Bias-Risiko, da unterschiedliche Dosierungen von Naproxen verwendet wurden bzw. ein geringer Anteil an Patient:innen statt Naproxen andere nichtsteroidale Antirheumatika erhielt und weitere Unklarheiten bestanden (1). Die zweite Studie bewerteten wir mit einem hohen Bias-Risiko, da die Fieberursache bereits bei Studienbeginn vermutet oder diagnostiziert war (2). Tabelle 5 im Anhang zeigt die Bewertung der einzelnen Domänen.

Tabelle 3: Charakteristika und Ergebnisse der inkludierten Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Naproxen zur Differenzierung der Fieberursache bei Patient:innen mit FUO

Autor:in, Jahr, Teilnehmer:innenzahl, Land, Risiko für Bias	Population	Intervention	Ergebnisse
Vanderschüren et al., 2003(1) N=77 Belgien moderat	Patient:innen mit FUO medianes Alter: 54 Jahre 35% Frauen	<ul style="list-style-type: none"> Naproxen 250 mg 2x täglich (N=9) Naproxen 500 mg 2x täglich (N=45) Naproxen 500 mg 3x täglich (N=18) Indomethacin 75 mg 2x täglich (N=3) Ibuprofen 600 mg 2x täglich (N=2) 	Personen mit Neoplasie und positivem Test: 6 Personen mit Neoplasie und negativem Test: 5 Personen ohne Neoplasie mit positivem Test: 25 Personen ohne Neoplasie mit negativem Test: 41 Sensitivität: 54,5% (95% KI 23,4–83,3) Spezifität: 62,1% (95% KI 49,3–73,8) Genauigkeit: 61,0% (95% KI 49,2–72,0)
Coskun et al., 2012(2) N=20 Türkei hoch	Patient:innen mit FUO durchschnittliches Alter: 38 Jahre 20% Frauen	Naproxen (500 mg alle 12 Stunden für 2 Tage)	Personen mit Neoplasie und positivem Test: 1 Personen mit Neoplasie und negativem Test: 0 Personen ohne Neoplasie mit positivem Test: 17 Personen ohne Neoplasie mit negativem Test: 2 Sensitivität: 100% (95% KI 2,5–100,0) Spezifität: 10,5% (95% KI 1,3–33,1) Genauigkeit: 15,0% (95% KI 3,2–37,9)

Abkürzungen: FUO: Fieber unklarer Genese; mg=Milligramm; N=Stichprobengröße

Diagnostische Genauigkeit des Naproxentests

Zwei Studien mit insgesamt 97 Teilnehmer:innen mit FUO untersuchten die diagnostische Testgenauigkeit des Naproxentests zur Differenzierung von Fieberursachen (1, 2). In den beiden Studien war die Prävalenz an malignen Neoplasien gering (14,3 bzw. 5,0 Prozent). In den beiden Studien lag bei Patient:innen mit FUO die Sensitivität des Naproxentests, um ein neoplastisches Fieber zu diagnostizieren, bei 54,5 Prozent (95% KI 23,4–83,3) und 100 Prozent (95% KI 2,5–100,0). Die Spezifität lag bei 62,1 Prozent (95% KI 49,3–73,8) und 10,5 Prozent (95% KI 1,3–33,1) (1, 2). Der positive prädiktive Wert war 19,4 bzw. 5,6 Prozent und der negative prädiktive Wert 89,1 bzw. 100 Prozent (1, 2). In den beiden Studien ergab sich somit eine Testgenauigkeit von 15,0 (95% KI 3,2–37,9) und 61,0 Prozent (95% KI 49,2–72,0) und eine daraus berechnete „number needed to misdiagnose“ von 1 bzw. 3 Patient:innen (1, 2). Die Vier-Felder-Tafeln der beiden Studien sind im Anhang in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Basierend auf diesen Daten ergeben sich für eine Gruppe von 100 Personen mit FUO und einer Prävalenz von 5,0 bzw. 14,3 Prozent die folgenden Zahlen für richtig positive, falsch negative, richtig negative und falsch negative Testergebnisse:

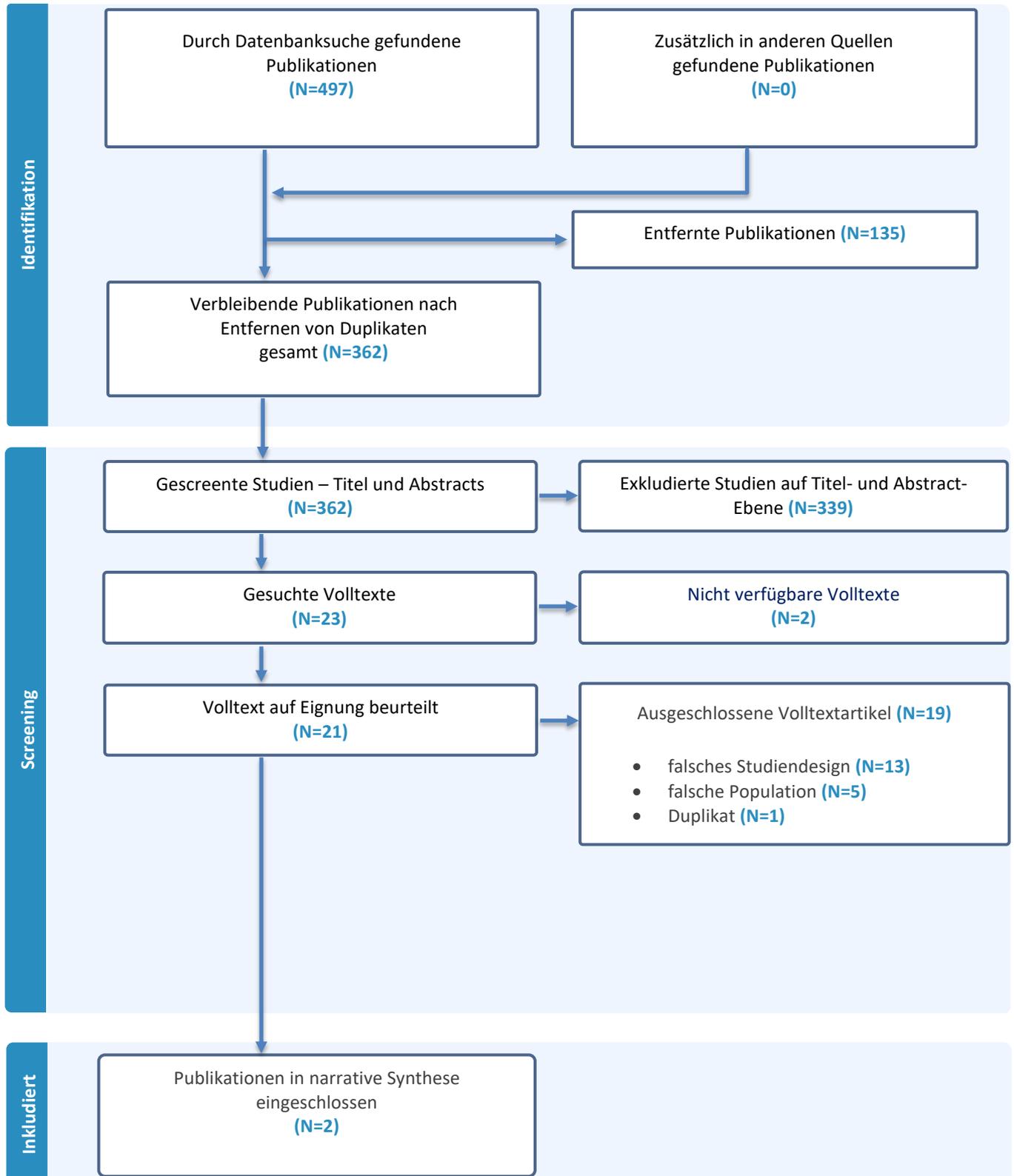
Tabelle 4: Erwartete Anzahl an Testergebnissen bei der Verwendung des Naproxentests in einer Gruppe von 100 Personen mit FUO und einer Prävalenz des neoplastischen Fiebers von 5,0 bis 14,3 Prozent

Testergebnis	Anzahl an Ergebnissen pro 100 getesteten Personen	
	Prävalenz 5,0%	Prävalenz 14,3%
richtig positiv	3 bis 5	8 bis 14
falsch negativ	0 bis 2	0 bis 6
richtig negativ	10 bis 59	9 bis 53
falsch positiv	36 bis 85	33 bis 77

Appendix

PRISMA-Flussdiagramm

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm, modifiziert nach Page et al. (2021) (16)



Bewertung des Bias-Risikos

Tabelle 5: Bias-Risiko-Bewertung anhand des QUADAS-2-Instruments (13)

Studie	BIAS RISIKO				ANWENDBARKEIT			Kommentar
	SELEKTION	INDEX TEST	REFERENZ-STANDARD	FLOW UND TIMING	SELEKTION	INDEX TEST	REFERENZ-STANDARD	
Vanderschüren et al., 2003 (1)								Unterschiedliche Naproxendosis, unklarer Referenzstandard, unklarer Flow und Timing.
Coskun et al., 2012 (2)								Hohe Naproxendosen, Diagnose zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses schon bekannt oder vermutet.

 niedriges Risiko

 hohes Risiko

 unklares Risiko

Vier-Felder-Tafeln der eingeschlossenen Studie

Tabelle 6: Vier-Felder-Tafel zur Studie von Vanderschueren et al., 2003 (1)

Naproxentest \ Neoplasie	Ja	Nein	Summe
	Positiv	6	25
Negativ	5	41	46
Summe	11	66	77

Tabelle 7: Vier-Felder-Tafel zur Studie von Coskun et al., 2012 (2)

Naproxentest \ Neoplasie	Ja	Nein	Summe
	Positiv	1	17
Negativ	0	2	2
Summe	1	19	20

Suchstrategien

Ovid Medline

Database: MEDLINE (MEDALL)

Host: Ovid

Data parameters: 1946 to January 17, 2025

Date of search: 20 Jan 2025

#	Searches	Results
1	exp Fever/ or fever*.ti,ab,kw,kf.	250599
2	Naproxen/ or naproxen*.ti,ab,kf,kw.	8041
3	1 and 2	193

Cochrane Library

CDSR: Issue 1 of 12, January 2025

CENTRAL: Issue 12 of 12, December 2024

Search Name:

Date Run: 21/01/2025 01:32:33

Comment:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Fever] explode all trees	2617
#2	fever*.ti,ab,kw	25404
#3	#1 or #2	25405
#4	MeSH descriptor: [Naproxen] this term only	1365
#5	naproxen*.ti,ab,kw	2625

#6 #4 or #5 2625

#7 #3 and #6 45

#8 conference proceeding:pt or abstract:so 253795

#9 #7 not #8 42

Epistemonikos.org

(title:(title:(fever*) OR abstract:(fever*)) AND (title:(Naproxen*) OR abstract:(Naproxen*))) OR abstract:(title:(fever*) OR abstract:(fever*)) AND (title:(Naproxen*) OR abstract:(Naproxen*)))

Database(s): **Embase** 1974 to 2025 January 17

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	*Fever/ or fever*.ti,ab,kw,kf.	319483
2	*Naproxen/ or naproxen*.ti,ab,kf,kw.	13214
3	1 and 2	385
4	limit 3 to embase	218
5	(conference abstract* or conference review or conference paper or conference proceeding).db,pt,su.	6126811
6	4 not 5	212

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article)

Referenzen

1. Vanderschueren S, Knockaert DC, Peetermans WE, Bobbaers HJ. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses. *The American journal of medicine*. 2003;115(7):572-5.
2. Coskun O, Karakas A, Savasci U, Eyigun CP. The value of naproxen test as a diagnostic method to differentiate cause of fever. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2012;11(6):779 EP - 82.
3. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, Bleeker-Rovers CP. Fever of Unknown Origin (FUO) - A Call for New Research Standards and Updated Clinical Management. *Am J Med*. 2022;135(2):173-8.
4. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1).
5. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30.
6. Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 2014;43(9):e233-40.
7. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med*. 2014;53(21):2471-5.
8. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(1):18-23.
9. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-8.
10. Shang J, Yan L, Du L, Liang L, Zhou Q, Liang T, et al. Recent trends in the distribution of causative diseases of fever of unknown origin. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(5-6):201-7.
11. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *American Journal of Medicine*. 1984;76(4):597 EP - 603.
12. Chang JC, Gross HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *Journal of Clinical Oncology*. 1985;3(4):552 EP - 8.
13. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
14. Core Team R. R: A Language and Environment for Statistical Computing (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
15. Flemyng E, Cumpston MS, Arevalo-Rodriguez I, Chandler J, Deeks JJ. Planning a Cochrane Review of diagnostic test accuracy. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* 2023. p. 1-18.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021:n71.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der NÖ-Landesgesundheitsagentur finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Patient:innentherapien.

Danksagung

Die Autor:innen bedanken sich bei Dr.ⁱⁿ Johanna Feyertag für die Unterstützung beim Screening der Studien.