

Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.
AWMF-Leitlinien-Register Nr 24-007
Entwicklungsstufe 2

Hyperbilirubinämie – Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen

Vorbemerkung

Die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen ist häufig]. 60% aller reifen gesunden Neugeborenen werden klinisch sichtbar gelb. Diese Leitlinie soll als Entscheidungshilfe dienen, ab welchem Bilirubinwert bei Neugeborenen Phototherapie oder eine Austauschtransfusion angezeigt ist. Die hier angegebenen Grenzwerte gelten nicht für Frühgeborene und kranke Neugeborene.

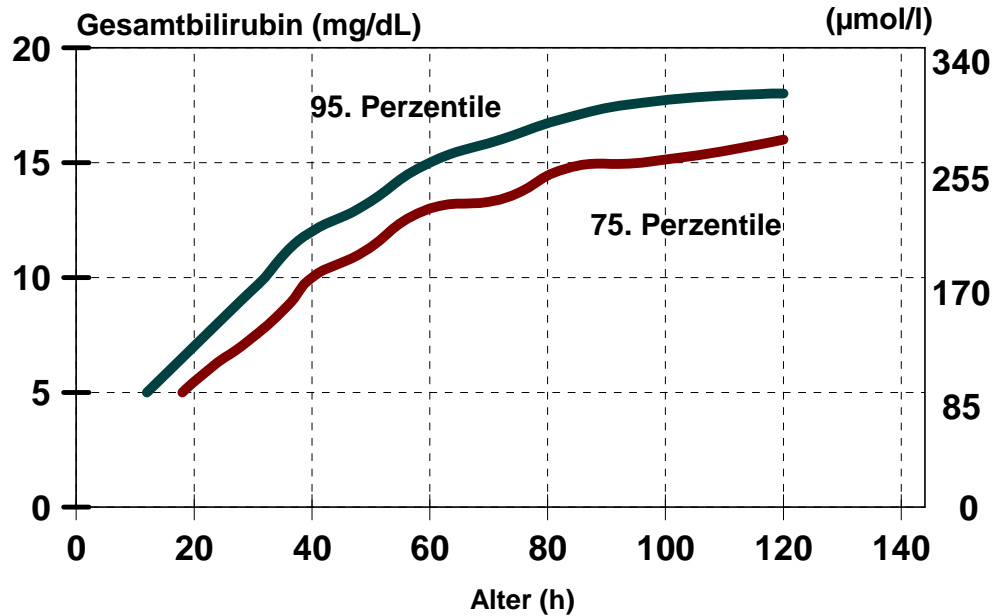
Nach einer umfassenden Analyse der vorliegenden Literatur wurden 1994 höhere Indikationsgrenzen zur Phototherapie bei reifen, gesunden Neugeborenen ohne Hämolyse von der American Academy of Pediatrics eingeführt [1,2]. Basierend auf diesen Daten wurden diese Grenzwerte als Leitlinie 1997 in Deutschland übernommen³].

Seit Einführung der höheren Phototherapie- und Austauschtransfusionsgrenzen wird von mehreren Autoren eine Zunahme des Kernikterus aufgrund verschiedener Fallberichte befürchtet [4-7]. Die tatsächliche Inzidenz eines Kernikterus bei reifen gesunden Neugeborenen ist unklar [7,8]. Eine Auswertung der publizierten oder in Registern erfassten Fälle zeigt jedoch, dass im Gegensatz zur Ära vor Einführung der anti-D-Prophylaxe nicht-immunologische Ursachen und das Überwachungsdefizit bei früher Entlassung die Hauptrolle spielen [9, 10]. Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für eine verstärkte Hyperbilirubinämie: Positive Familienanamnese, ausgeprägter postnataler Gewichtsverlust, ABO-Konstellation, Hämatome (große Kephal- oder Subgalealhämatome, Nebennierenblutungen), Sphäro- oder Elliptozytose, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (insbesondere in Konjunktion mit M. Gilbert-Meulengracht) und andere, mit Hämolyse assoziierte Enzymdefekte, die sich nicht in einem positiven Coombstest widerspiegeln. Bei der Mehrzahl der Kinder mit Kernikterus steht das Auftreten der schweren Hyperbilirubinämie nicht mit einem routinemäßig erfassbaren Risikofaktor in Zusammenhang [4]. Als entscheidendes Problem muss in fast allen Fällen eine diagnostische Lücke mit zu später Bestimmung der Bilirubinkonzentration nach der Entlassung aus der Entbindungsklinik angesehen werden. Das Auftreten schwerer Hyperbilirubinämien bei ansonsten gesunden reifen Neugeborenen stellt somit einen Prüfstein für die ambulante poststationäre Anleitung der Mütter und Überwachung der Kinder durch Hebammen und Kinderärzte dar.

Diagnostisches Vorgehen

Die erforderliche Engmaschigkeit ambulanter Kontrollen nach der Entlassung aus der Entbindungsklinik hängt entscheidend vom Lebensalter bei der Entlassung und dem Bilirubinspiegel zu diesem Zeitpunkt ab:

- Ist ein Neugeborenes im Alter von weniger als 24 Lebensstunden sichtbar ikterisch, ist nicht nur eine Bilirubinbestimmung indiziert, sondern in der Regel eine erweiterte pädiatrische Diagnostik.
- Wird ein Neugeborenes im Alter von weniger als 48 Lebensstunden entlassen und ist zu diesem Zeitpunkt sichtbar ikterisch, ist als Minimum eine Bilirubinbestimmung, ggf. auch eine pädiatrische Untersuchung indiziert.
- Spätestens anlässlich des Stoffwechselscreenings (Zeitpunkt 36-72 Lebensstunden) ist bei allen deutlich ikterischen Neugeborenen eine Bilirubinbestimmung empfehlenswert, insbesondere, wenn im Anschluss keine engmaschige Beobachtung möglich ist.
- Liegt der gemessene Bilirubinwert über der lebensaltersbezogenen 75. Perzentile (siehe Nomogramm, [11]), ist eine erneute Evaluation spätestens innerhalb von 48 h erforderlich. Liegt der gemessene Bilirubinwert über der lebensaltersbezogenen 95. Perzentile, sollte dies bereits innerhalb von 24 h erfolgen.
- Routinemäßige Bilirubinmessungen können unblutig transkutan mit einem Multispektralgerät erfolgen [12-14]. Liegt der Wert über der lebensaltersbezogenen 75. Perzentile, ist jedoch eine nasschemische Bestimmung der Serumbilirubinkonzentration erforderlich [15]. Andere als nasschemische Verfahren sind bei höheren Konzentrationen fehlerbehaftet [16] und nicht zu einer Therapieentscheidung tauglich.
- Die Eltern sind darüber zu informieren, dass es sich bei der Gelbsucht des Neugeborenen um eine physiologische Erscheinung handelt, die in der Regel keine negativen Folgen für das Kind hat, im Einzelfall aber bei extremer Hyperbilirubinämie unbehandelt zu schweren Schäden führen kann. Mit den Eltern sollte besprochen werden, bei wem (kinderärztliche Praxis, Hebamme, Notfallambulanz von Kinderkliniken an Wochenenden, Feiertagen, regional verschieden ggf. auch unter der Woche) und wann sie sich nach der Entlassung aus dem Krankenhaus Rate suchen sollten.
- Mit dem Beginn einer Phototherapie sind in Abhängigkeit von der Anamnese und der klinischen Konstellation weitere diagnostische Maßnahmen von pädiatrischer Seite festzulegen (z.B. Bestimmung von direktem Bilirubin, Blutgruppe, Hämoglobin oder Hämatokrit, Retikulozyten, Infektparameter).



Nomogramm mit altersbezogenen Serumbilirubinkonzentrationen bei reifen Neugeborenen zur Risikoabschätzung für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie [11]. Oberhalb der 75. Perzentile ist eine erneute Bilirubinbestimmung innerhalb von 48 h, oberhalb der 95. Perzentile innerhalb von 24 h empfehlenswert.

Therapie

Die Empfehlungen der American Academy of Pediatrics bezüglich der Grenzwerte der Bilirubinserumkonzentrationen, oberhalb derer eine Phototherapie oder eine Austauschtransfusion indiziert sind, werden weiterhin unverändert übernommen [2, 17].

Bilirubinkonzentrationen mit der Indikation zur Phototherapie bzw. Austauschtransfusion

(nach American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 1994; 94:558-565)

Alter [h]	Gesamtbilirubin in µmol/l (mg/dl)		
	Phototherapie	Phototherapie 4-6 h, dann Austauschtransfusion*	Austauschtransfusion
≤ 24 [#]	---	---	---
25 -48	≥ 260 (15)	≥ 340 (20)	≥ 430 (25)
49 - 72	≥ 310 (18)	≥ 430 (25)	≥ 510 (30)
≥ 72	≥ 340 (20)	≥ 430 (25)	≥ 510 (30)

*Austauschtransfusion, wenn Bilirubin unter intensiver Phototherapie nicht um 20-30 µmol/l (1-2 mg/dl) abgefallen ist. Die Behandlung von Neugeborenen in dieser Kategorie sollte Kinderkliniken vorbehalten bleiben.

[#]Reife Neugeborene mit klinischem Ikterus ≤ 24h bedürfen der weiteren pädiatrischen Abklärung, in der Regel in einer Kinderklinik.

Die Effektivität einer Phototherapie mit blauem Licht (Optimum 460 nm Wellenlänge) nimmt in der Reihenfolge fiberoptische Leuchtmatte einseitig → fiberoptische Leuchtmatten doppelseitig oder konventionelle Phototherapie → konventionelle Phototherapie kombiniert mit fiberoptischer Leuchtmatte zu [18]. Unter Phototherapie steigt der transepidermale Wasserlust geringfügig an (um 1,2-1,4 ml/m² Körperoberfläche/h, entsprechend 2,1-2,5 ml/kg Körpergewicht/Tag) [19, 20], der Nutzen einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr unter Phototherapie ist für ikterische reife Neugeborene ohne Hämolyse unbewiesen.

Evidenz

Da der Kernikterus ein schweres, aber seltenes Krankheitsbild ist, zu dessen Prävention in den meisten Fällen einfache und ungefährliche Maßnahmen zur Verfügung stehen, sind zur Evaluation dieser Maßnahmen zum heutigen Zeitpunkt randomisierte Studien problematisch. Die hier angegebenen Interventionsgrenzen sind das Resultat umfassender Analysen zahlreicher retrospektiver Studien [1, 2, 17]. Die seit der Etablierung dieser Grenzen aufgetreten Fälle von Kernikterus wären bei Beachtung dieser Grenzen vermeidbar gewesen [4-10]. Der ursprünglich niedrige Evidenzgrad für diese Empfehlungen (Expertenmeinung, basierend auf retrospektiven Analysen) erhöht sich dadurch auf das Niveau der langjährigen Anwendungsbeobachtung unter Feldbedingungen.

Literatur

1. Newman TB, Maisels MB. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89:809-831
2. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-565
3. Marcinkowski M, Versmold H. Leitlinie zur Hyperbilirubinämie – Phototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen. *PerinatalMedizin* 1997; 9:81-84
4. Johnson LH, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140:396-403
5. Maisels MJ, Newman TB. Kernikterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730-733
6. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full term infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Klaus Mh. Eds. *Yearbook of neonatal-perinatal medicine*. 1996; XVII-XXVII
7. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of Kernicterus: Lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000; 105:242-245
8. Newman TB, Maisels MJ. How to avoid kernicterus. *J Pediatr* 2003;142:212-213
9. Schaaff F, Bartmann P. Stellungnahme der DGKJ zum Thema „Coombs-Test Screening“, 09/2002. <http://www.dgkj.de/position/coombs.htm>
10. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107: 1075-1080

11. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14
12. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, Vert P. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001; 107: 1264-1271.
13. Briscoe L, Clark S, Yoxall CW. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F190-F192.
14. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics* 2002; 110: 61-67.
15. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106:E17. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e17>
16. Blijenberg BG, Brugmann G, Geilenkeuser WJ, Kusyschyn R, Rohle G, Schlebusch H, Schneider C. Calibrators and control samples for bilirubinometers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 367-374.
17. AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Pediatrics* 2001; 108: 763-765
18. Mills JF, Tudehope D. Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002060
19. Stornowski C, Hörnchen H. Transepidermaler Wasserverlust bei Früh- und Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilk* 1981; 129:239-244
20. Wanankul S, Praisuwan P. Transepidermal water loss during conventional phototherapy in nonhemolytic hyperbilirubinemia term infants. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: S46-S50

Verfahren zur Konsensbildung:

1. Fassung 1996 erarbeitet von Monika Marcinkowski und Hans Versmold
 2. Fassung 2003 erarbeitet von Monika Marcinkowski und Christoph Bühner
- konsentiert 2003 in Internet-basierter Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern (vom GNPI-Vorstand organisiert)