

Redaktion

S. Wirth, Wuppertal

Leitlinie zur Hyperbilirubinämie des Neugeborenen

Diagnostik und Therapie

Information:**Verfahren zur Konsensbildung**

1996: 1. Fassung erarbeitet von Monika Marcinkowski und Hans Versmold

2003: 2. Fassung erarbeitet von Monika Marcinkowski und Christoph Bühler konsentiert in einer internetbasierten Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern [vom GNPI-Vorstand organisiert (GNPI: Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin)]

2009: Die 3. Fassung wurde erarbeitet von Monika Berns und Christoph Bühler und mit der DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin) in 3 Runden einer Delphi-Konferenz (29 Teilnehmer, einberufen vom Vorstand der GNPI) konsentiert (19 von 19 abgegebenen Stimmen stimmten zu). Formulierungsvorschläge von Vertretern der DGPM (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin) und DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie) wurden berücksichtigt und die vorliegende Fassung vom Vorstand der GNPI am 17.06.2010 verabschiedet.

Erstellungsdatum: 09.09.2009 (Ergänzungen 31.03.2010)

Überprüfung geplant: 2015

Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
 AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024–007

von mehr als 25 mg/dl (430 µM) bzw. 30 mg/dl (510 µM) wird mit 10^{-3} bzw. 10^{-4} angegeben [7, 51], die einer chronischen Bilirubinenzephalopathie (Kernikterus) bzw. eines bilirubinbedingten Todesfalls [12, 16, 43, 60] mit 10^{-5} bzw. 10^{-6} .

Der bei vielen Säugern zu beobachtende postnatale Anstieg der Bilirubin-konzentration, unabhängig vom Gestationsalter, lässt einen physiologischen Nutzen für das Neugeborene vermuten [32]. Als lipophile Substanz verteilt sich Bilirubin frei in allen Geweben. Bei sehr hohen Konzentrationen kann es insbesondere Nervenzellen reversibel oder irreversibel schädigen. Das Krankheitsbild der akuten Bilirubinenzephalopathie ist gekennzeichnet durch Lethargie, Hypotonie und Trinkschwäche (Phase 1), schrilles Schreien, Retrocollis und Fieber (Phase 2), Stupor, Apnoen und Krampfanfälle (Phase 3) [62]. Das Vollbild der chronischen Bilirubinenzephalopathie (Kernikterus) umfasst choreoathetische Zerebralparese, vertikale Blickparese, sensorineurale Hörstörung, evtl. Intelligenz-minderung und Zahnschmelzdefekte [61]. Zu einer Bilirubinenzephalopathie kann es auch bei einem Ikterus ohne gleichzeitige Hämolyse kommen [12, 16, 22, 40, 60].

Werden Neugeborene mit Bilirubinserumspitzenwerten zwischen 25 und 30 mg/dl (zwischen 430 und 510 µM) promptly mit Phototherapie oder in Einzelfällen (<5%) mit Austauschtransfusion behandelt, zeigen sie keine neurologischen Auffälligkeiten [53]. Da die Hyperbilirubinämie ein

vorübergehendes Problem darstellt [außer bei genetisch bedingter Defizienz der UDP-Glukuron[os]yltransferase (UDP: Uridindiphosphat), Morbus Crigler-Najjar Typ I] und mit Phototherapie fast immer gut zu behandeln ist [39], besteht die entscheidende Maßnahme zur Verhinderung einer Bilirubinenzephalopathie im rechtzeitigen Therapiebeginn. Dies setzt die frühzeitige Identifikation von Neugeborenen mit hohen bzw. rasch steigenden Bilirubinwerten voraus.

Bei der Mehrzahl der Neugeborenen mit extrem hohen Bilirubin-konzentrationen aus den letzten 15 Jahren fand sich auch im Nachhinein keine Erklärung dafür [12, 16, 22, 40, 60]. Begünstigende Faktoren sind kurze Gestationsdauer (<38 Schwangerschaftswochen), zu geringe Nahrungszufuhr (ausschließlich gestillte Neugeborene bei unzureichender Laktationsleistung) sowie ein verstärkter Hämoglobinabbau (Alloimmunhämolyse, hereditärer Mangel an erythrozytären Strukturproteinen oder zytoplasmatischen Enzymen, Resorption extravasalen Blutes, z. B. nach Vakuumextraktion oder aus Kephalthämatomen) [5, 29, 34].

In den ersten 5–7 Tagen nach der Geburt ist ein stetiger Anstieg des unkonjugierten Bilirubins normal und meist ohne klinische Relevanz. Die 95. bzw. 98. Perzentile des Spitzenwerts der Bilirubin-konzentration liegt bei 18 bzw. 20 mg/dl (340 µM) [14, 50]. Die Häufigkeit eines Spitzenwertes

Zusatzmaterial online

Zu diesem Beitrag gibt es ein Musterformular zur Bilirubinbestimmung (siehe auch Abb. 2) als PDF zum Download. Das SUPPLEMENTAL finden Sie unter folgender URL:
dx.doi.org/10.1007/s00112-010-2277-2

Tab. 1 Diagnostisches Vorgehen

Klinische Situation	Diagnostisches Vorgehen
Ikterus in den ersten 24 h	Blutige Messung (GSB), ggf. weitere Abklärung (Gesamtblutbild mit Retikulozyten, Blutgruppe, Rhesusfaktor, Coombs-Test)
Ikterus jenseits der 24. Lebensstunde	Bestimmung des TcB, Beurteilung des Wertes im Lebensalterbezogenen Nomogramm
TcB/GSB über Phototherapiegrenze	GSB, direkter Coombs-Test (falls noch nicht erfolgt), ggf. Gesamtblutbild mit Retikulozyten, kindliche Blutgruppe ^a
TcB über 95. Perzentile (Zone IV)	GSB, direkter Coombs-Test (falls noch nicht erfolgt) Wiederholung nach 12 h/6 h ^b
TcB zwischen 75. und 90. Perzentile (Zone III)	Wiederholung der Messung nach 24 h/12 h ^b
TcB zwischen 40. und 75. Perzentile (Zone II)	Kontrolltermin nach 48 h/24 h ^b Ab einem Alter von 5 Tagen und bei spontanem Rückgang des Ikterus kann in der Regel auf weitere Kontrollen verzichtet werden.
TcB unter 40. Perzentile (Zone I)	Klinische Kontrolle nach 72 h/48 h ^b

GSB Gesamtserumbilirubin (kein Abzug von direktem Bilirubin); TcB transkutanes Bilirubin ^aIn unkomplizierten Fällen ist die Bestimmung von Infektionsparametern und des direkten Bilirubins zunächst verzichtbar. Bei Herkunft mindestens eines Elternteils aus früherem Malariaendemiegebiet ist die Bestimmung der G6PD-Aktivität zu erwägen (südlicher und südöstlicher Mittelmeerraum, Afrika, mittlerer und ferner Osten). ^bBei Neugeborenen mit einem Gestationsalter <38 Wochen oder solchen mit positivem/unbekanntem Coombs-Tests oder G6PD-Mangel gelten jeweils die kürzeren Zeitintervalle

Zu den seltenen Ursachen zählen ferner die beiden im Stoffwechselscreening erfassten angeborenen Krankheiten Galaktosämie und Hypothyreose.

Die Abwesenheit dieser Risikofaktoren schließt jedoch das Ansteigen der Bilirubinkonzentrationen auf sehr hohe Werte nicht aus. Die einzig wirksame Maßnahme, um Neugeborene mit ungewöhnlich stark ansteigenden Bilirubinwerten zu identifizieren und einer rechtzeitigen Therapie zuzuführen, besteht in einem ergebnisgesteuerten Stufenscreening [7, 29, 30, 52]. Es beinhaltet systematisch durchgeführte Bilirubinmessungen (transkutan oder blutig), Bewertung der Messwerte anhand der lebensalterbezogenen Perzentilen [6, 38] und konkrete Festlegung von Folgemessungen. Wie beim Stoffwechselscreening geht es um die Früherkennung einer Krankheit, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in erheblichem Maße gefährdet und durch eine rechtzeitig eingeleitete Therapie anhaltend geheilt werden kann. Die rechtzeitige Erkennung und Behandlung einer extremen Hyperbilirubinämie gehören zu den gemeinsamen Aufgaben aller an der Betreuung eines Neugeborenen beteiligten Einrichtungen und Berufsgruppen und können als Prüfstein für die Qualität ihrer Zusammenarbeit gelten.

Diagnostisches Vorgehen

Aus der Anamnese können sich bereits Hinweise für eine größere Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie ergeben (Phototherapie oder Austauschtransfusion bei Geschwistern oder einem Elternteil, Gestationsalter <38 Wochen). Wichtig ist die Suche nach einer Alloimmunhämolyse (präinatale Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe einschließlich Rhesusfaktor und Suche nach irregulären Antikörpern; bei Nachweis irregulärer Antikörper und rhesusnegativer oder unbekannter mütterlicher Blutgruppe, direkter Coombs-Test im Nabelschnurblut). Der Durchführung eines Coombs-Tests kommt insofern eine besondere Bedeutung zu, als bei einem Morbus haemolyticus neonatorum mit einem rascheren Bilirubinanstieg zu rechnen ist, mit der Gabe von i.v. Immunglobulin eine zusätzliche therapeutische Option besteht und epidemiologische Untersuchungen auf eine erhöhte Bilirubinempfindlichkeit bei positivem Coombs-Test hinweisen [33].

Einem erheblichen Prozentsatz der erklärten schweren Hyperbilirubinämien liegt ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) zugrunde [5, 29, 34]. Schwere Hyperbilirubinämien

bei G6PD-Mangel treten typischerweise ohne sonstige Hämolysezeichen auf [23]. Die in Ländern wie Griechenland oder Israel favorisierte Bestimmung der G6PD-Aktivität im Nabelschnurblut [24, 25] wäre, falls die Mutter aus dem südöstlichen Mittelmeerraum, Afrika oder den südlichen Ländern Asiens stammt, wünschenswert [24], ist aber derzeit nur in wenigen Einrichtungen verfügbar, der G6PD-Mangel gehört gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21.12.2004 nicht zu den Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen Screenings. Weitere klinische Risikofaktoren wie vaginaloperative Entbindung, ausschließliches Stillen oder männliches Geschlecht sind sehr unspezifisch und damit für den Einzelfall wenig brauchbar [29].

Das Screening aller Neugeborener erfolgt sequenziell durch körperliche Untersuchung, transkutane Bilirubinbestimmung (TcB) und ggf. blutige Messung des Gesamtserumbilirubins (GSB). Therapieentscheidend ist Letzteres, ohne Abzug eines evtl. mitgemessenen direkten Serumbilirubins. Die TcB-Messung ist wesentlich aussagekräftiger als eine visuelle Beurteilung [11] und erlaubt es, die Anzahl blutiger Messungen zu reduzieren [10]. Abweichungen zwischen TcB- und GSB-Messungen fallen bei Bilirubinwerten von 16 mg/dl und mehr ins Gewicht [8], spätestens bei TcB-Werten ≥ 18 mg/dl ($\geq 310 \mu\text{M}$) ist deshalb eine blutige GSB-Kontrolle obligat. Auch nasschemische Messmethoden weisen untereinander erhebliche Diskrepanzen auf [27, 31, 45, 63]. Nach einer Phototherapie können Folgebestimmungen nur blutig (GSB) erfolgen.

In **Tab. 1** ist das empfohlene diagnostische Vorgehen für Kinder in der Perinatalperiode (bis zum 7. Lebenstag) zusammengefasst, die nicht in eine Kinderklinik verlegt wurden. Die angegebenen Grenzwerte und Zeitintervalle entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen aus anderen Ländern, sind letztlich aber willkürlich (Evidenzlevel V).

Falls bis zur Abnahme des Stoffwechselscreenings keine Bilirubinbestimmung (GSB oder TcB) durchgeführt wurde, ist es bei ikterischen Neugeborenen sinnvoll, diese zusammen mit der Abnahme des Stoffwechselscreenings durchzuführen

Hier steht eine Anzeige.



M. Berns · C. Bühner

Leitlinie zur Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Die Häufigkeit eines Bilirubinspitzenwerts >25 mg/dl (430 µM) bzw. 30 mg/dl (510 µM) wird mit 10^{-3} bzw. 10^{-4} angegeben, die einer chronischen Bilirubinenzephalopathie (Kernikterus) bzw. eines bilirubinbedingten Todesfalls mit 10^{-5} bzw. 10^{-6} . Da die Hyperbilirubinämie meist ein vorübergehendes Problem darstellt und mit Phototherapie fast immer gut zu behandeln ist, besteht die entscheidende Maßnahme zur Verhinderung eines Kernikterus im rechtzeitigen Therapiebeginn, was die frühzeitige Identifikation von gefährdeten Neugeborenen voraussetzt. Die einzige Möglichkeit hierzu ist ein ergebnisgesteuertes Stufenscreening aller Neugeborenen durch körperliche Untersuchung, transkuta-

ne Bilirubinbestimmung (TcB) und ggf. blutige Messung des therapeutischen Gesamterumbilirubinwerts (GSB). Die medizinischen Interventionen zielen darauf ab, einen weiteren Bilirubinanstieg zu vermeiden und pathologisch hohe Bilirubinkonzentrationen zu senken durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, Phototherapie, i.v. Immunglobulingabe und Austauschtransfusion. Die Nebenwirkungen der einzelnen Maßnahmen dürfen dabei nicht außer Acht gelassen werden.

Schlüsselwörter

Hyperbilirubinämie · Bilirubinenzephalopathie · Kernikterus · Screening · Phototherapie

Guidelines for Hyperbilirubinemia in the newborn. Diagnostic workup and treatment

Abstract

The incidence of a peak bilirubin value of more than 25 mg/dl (430 µM) or 30 mg/dl (510 µM) is reported to be 10^{-3} or 10^{-4} and of chronic bilirubin encephalopathy (kernicterus) or bilirubin-related death 10^{-5} or 10^{-6} . Since hyperbilirubinemia usually represents a transient problem and can almost always be effectively treated with phototherapy, the essential measure to prevent kernicterus consists in timely initiation of treatment which requires early identification of newborns at risk. The only possibility for achieving this is to carry out results-oriented staged screening of all newborns by physical examination, transcutaneous bilirubin mea-

surement, and if necessary by determining total bilirubin levels from blood which is decisive for therapy. Medical interventions are directed toward preventing a further elevation of bilirubin and lowering pathologically high concentrations of bilirubin by interruption of the enterohepatic circulation, intravenous administration of immunoglobulin, and exchange transfusion. The side effects of the individual procedures should not be ignored.

Keywords

Bilirubin encephalopathy · Hyperbilirubinemia · Kernicterus · Screening · Phototherapy

ren. Die Interpretation der Messwerte erfolgt nach Eintrag in das lebensalterbezogene Nomogramm (■ **Abb. 1**). Wird unmittelbar vor der Blutentnahme für das Stoffwechselscreening ein TcB-Wert über der 40. Perzentile gemessen und daraufhin aus der Blutprobe eine GSB-Bestimmung vorgenommen, ist ein individueller Abgleich zwischen TcB und GSB möglich (unterschiedlich starke Abweichungen zwischen TcB- und GSB-Werten bei verschiedenen Fabrikaten sowie nasschemischen Bestimmungsmethoden).

Kontrolluntersuchungen müssen ggf. nach der Entlassung aus der Entbindungsklinik in gleicher Weise fortgeführt werden. Darüber sind die Eltern in geeigneter Weise aufzuklären. Folgeuntersuchungen sind schriftlich mit Ort und Zeit festzulegen, v. a. an Wochenenden. Insbesondere bei sehr frühzeitiger Entlassung (ambulante Entbindung) und außerklinischen Geburten ist auf die Notwendigkeit entsprechender kinderärztlicher Untersuchungen hinzuweisen. Es wird empfohlen, alle stationär sowie ambulant erhobenen Werte (TcB und GSB) in ein fortlaufend geführtes Nomogramm einzutragen [37]. Ein Muster, das z. B. in das gelbe Untersuchungsheft eingelegt werden kann, findet sich in ■ **Abb. 2** (s. auch elektronisches Zusatzmaterial zum Beitrag).

Medizinische Interventionen

Diese zielen darauf ab, einen weiteren Bilirubinanstieg zu vermeiden und pathologisch hohe Bilirubinkonzentrationen zu senken durch:

1. Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
2. Phototherapie
3. i.v. Immunglobulingabe
4. Austauschtransfusion

Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

In die Galle ausgeschiedenes Bilirubinmono- oder -diglukuronid kann durch enterale β -Glukuronidasen dekonjugiert werden, das lipophile freie Bilirubin gelangt wieder zurück in den Blutkreislauf. Da die Glukuronidasen unspezifisch durch Peptidfragmente gehemmt werden, kommt der konsequenten en-

teralen Ernährung (häufige Mahlzeiten, gutes Stillmanagement) in der Prävention der Hyperbilirubinämie eine wichtige Rolle zu [64]. Einem verstärkten Serum-bilirubinanstieg infolge Dehydratation ist durch optimales Stillmanagement (in seltenen Fällen Zufüttern von Formula) [17], nicht jedoch durch Tee-, Glukose- und Wassergabe entgegenzuwirken (Evidenzlevel III) [5, 18, 64]. Gestillte Neugeborene haben im Durchschnitt 1–2 mg/dl höhere maximale Bilirubinspiegel als formulaernährte Kinder (Evidenzlevel III) [36]. Bei gestillten Kindern können durch die zusätzliche Gaben von kleinen Mengen Formula (6-mal 5 ml) die Serumbilirubinwerte auf das Niveau von formulaernährten Kindern gesenkt werden (Evidenzlevel Ib) [17].

Phototherapie

Die Schwellenwerte für die Empfehlung zu einer Phototherapie basieren auf retrospektiven Datenanalysen (Evidenzlevel III) und ihrer Bewertung durch verschiedene Experten aus den USA, Kanada, der Schweiz und Israel, die sich untereinander um 1–2 mg/dl unterscheiden (Evidenzlevel V) [2, 3, 26, 39, 54].

Aus Gründen der einfachen Anwendung wird folgender Algorithmus empfohlen:

- Bei unkomplizierten Fällen (Gestationsalter $\geq 38+0$ Wochen, kein Hämolysehinweis) beträgt ab einem Lebensalter von 72 h die Phototherapiegrenze 20 mg/dl (340 μM).
- Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 38 Wochen gilt: Phototherapiegrenze (mg/dl) = aktuelles Gestationsalter (Wochen) – 20.
- Bei einem positiven Coombs-Test wird die Grenze zusätzlich um 2 mg/dl abgesenkt.
- Um der Dynamik des Anstiegs Rechnung zu tragen, wird vor einem Alter von 72 h eine weitere Absenkung der Phototherapiegrenze um 2 mg/dl (35 μM) pro Tag empfohlen.
- Für den Beginn einer Phototherapie mit geringer Effektivität (z. B. mit fiberoptischen Geräten auf Wochenbettstationen oder im ambulanten Bereich) werden Grenzwerte empfohlen, die 2 mg/dl unter denen einer re-

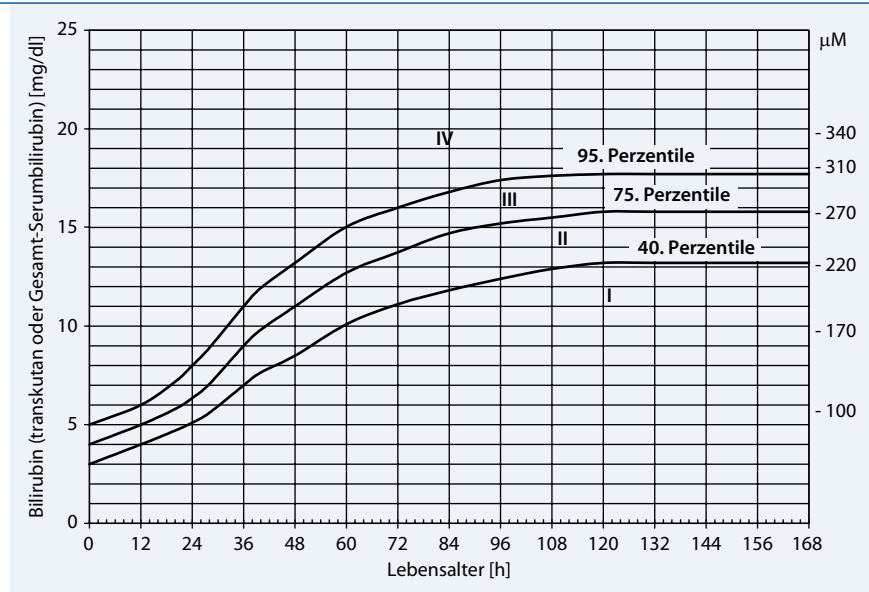


Abb. 1 ▲ Nomogramm mit altersbezogenen Bilirubinkonzentrationen (TcB oder GSB) bei reifen Neugeborenen zur Risikoabschätzung für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie [6]

gulären Ganzkörperphototherapie liegen.

- Die untere Therapiegrenze beträgt 5 mg/dl (85 μM).

Mit diesem Algorithmus wird der höheren Bilirubinempfindlichkeit von Frühgeborenen [55] und bei Patienten mit positivem Coombs-Test [33] Rechnung getragen, die z. T. auf der Abnahme der Albuminbindungskapazität für Bilirubin mit abnehmendem Gestationsalter beruht [4]. Die Grenzwerte für den Beginn einer Phototherapie sind deshalb bei Frühgeborenen niedriger anzusetzen als bei reifen Neugeborenen [41]. Eine Rationale mit hoher Evidenzstärke, um wie viel die Schwellen abgesenkt werden sollten, gibt es aber nicht. Schwere athetische Zerebralpareesen ohne vorangegangene akute Bilirubinenzephalopathie wurden bei Frühgeborenen mit mäßig erhöhten Bilirubins serumwerten beobachtet [56]. Ein randomisierter Vergleich zwischen *aggressiver* (Grenzwerte 5 bzw. 7 mg/dl für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 500–750 g bzw. 750–1000 g) und *konservativer* Phototherapie (Grenzwerte 8 mg bzw. 10 mg/dl) zeigte einen positiven Effekt der aggressiven Strategie auf die Rate entwicklungsneurologisch beeinträchtigter Kinder ohne Effekt bezüglich des kombinierten Endpunkts Tod oder entwicklungsneurologische Beeinträchtigung,

möglicherweise infolge einer höheren Letalität bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 750 g [48].

Die Effektivität der Phototherapie hängt von der applizierten Dosis, dem Lichtspektrum, dem Abstand von der Lichtquelle und der belichteten Oberfläche ab. Intensive Phototherapie bedeutet den Einsatz einer Lichtquelle mit blau-grünem Spektrum zwischen 430 und 490 nm und einer Strahlungsintensität von 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Dies wird am besten mit speziellen blau fluoreszierenden Leuchtstoffröhren [15] oder mit speziellen, blaues Licht emittierenden Dioden (LED) erreicht [42, 59]. Die geringere Effektivität fiberoptischer Matten beruht auf der vergleichsweise kleineren exponierten Fläche, allerdings können sie mit Blaulichtrohren oder LED-Geräten zur kombinierten Sandwichphototherapie von oben und unten eingesetzt werden [47]. Um bei sehr hohen Bilirubinwerten einen schnellen Abfall zu erreichen, kann die Effektivität der Phototherapie durch eine Verringerung der Distanz zwischen Lichtquelle und Körperoberfläche, die oben erwähnte Sandwichmethode sowie durch zusätzlich seitlich angebrachte Lampen, reflektierende Metallfolien oder weiße Tücher verbessert werden [13, 19].

Nicht nur die Gefahren einer Hyperbilirubinämie, sondern auch die Neben-

Name:

Geburtsdatum und -zeit:

Gestationsalter: Geburtsgewicht:

Blutgruppe Mutter: Blutgruppe Kind:

G6PD-Mangel: Direkter Coombs-Test:

Nächste Messungen (ambulant)
 Wann: Wo:

Zone IV: TcB über 95. Perzentile GSB, Wiederholung der Messung nach 12 h / 6 h*
 Zone III: TcB über 75. Perzentile Wiederholung der Messung nach 24 h / 12 h*
 Zone II: TcB über 40. Perzentile Kontrolltermin nach 48 h / 24 h*
 Zone I: TcB unter 40. Perzentile Kontrolltermin nach 72 h / 48 h*

* bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 38 Wochen, oder solchen mit G6PD-Mangel, positivem oder unbekanntem Coombs-Test gelten jeweils kürzere Zeitintervalle

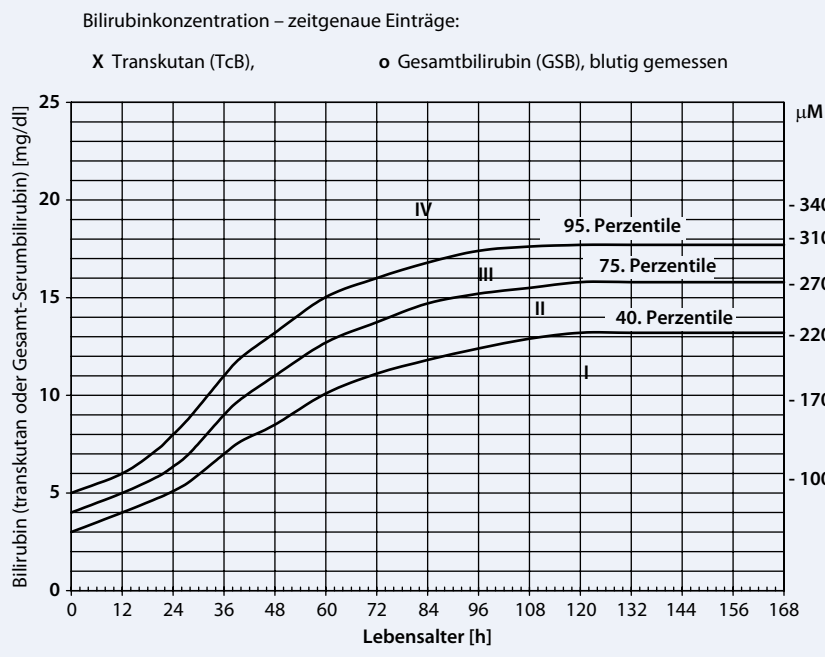


Abb. 2 ▲ Faltblatt zur Einlage in das gelbe Untersuchungsheft. (Dieses Faltblatt ist auch als Supplemental zum Beitrag abrufbar.)

wirkungen der Therapie müssen bedacht werden. Eine der wichtigsten ist die Trennung von der Mutter, sei es durch Inkubatorpflege während der Phototherapie oder durch die Verlegung in eine Kinderklinik ohne Mitverlegung der Mutter. Die Mütter beenden häufiger das Stillen [28]. Niedriger angesetzte Phototherapiegrenzen führen zu häufigeren Blutentnahmen zur Kontrolle des Bilirubinwertes [44]. Phototherapie kann zu Temperaturerhöhung und insensiblen Wasserverlust führen. Reife, ansonsten gesunde Neugeborene mit normalem Trinkverhalten bedürfen für gewöhnlich unter der Phototherapie keiner zusätzlichen i.v.

Flüssigkeitszufuhr [39]. Epidemiologische Untersuchungen aus Schweden beschreiben eine statistische Assoziation zwischen Phototherapie und späterer akuter myeloischer Leukämie [9].

Intravenöse Immunglobulingabe

Bei einer durch mütterliche Antikörper vermittelten neonatalen Hämolyse mit positivem Coombs-Test kann durch i.v. Gabe von Immunglobulinen versucht werden, die Zerstörung antikörperbeladener Erythrozyten durch unspezifische Blockade von Fc-Rezeptoren auf Zellen des retikuloendothelialen Systems in

Milz und Leber zu bremsen. Damit lässt sich die Rate an Austauschtransfusionen möglicherweise senken (Evidenzlevel Ia) [1]. Als gravierende Nebenwirkung einer Immunglobulingabe zur Behandlung einer antikörpervermittelten Hämolyse beim Neugeborenen sind mehrere Fälle von nekrotisierender Enterokolitis bei reifen oder fast reifen Neugeborenen beschrieben [46, 49]. Aufgrund der unzureichenden Studienlage sollte der Einsatz von i.v. Immunglobulinen Einzelfällen vorbehalten bleiben.

Austauschtransfusion

Bei einem GSB-Wert, der 5 mg/dl (85 µM) über der oben genannten Phototherapiegrenze liegt (beim reifen Neugeborenen ohne Risikofaktoren also mehr als 25 mg/dl bzw. 430 µM), sollte das Kind umgehend intensive Phototherapie erhalten und in eine Kinderklinik mit der Möglichkeit zur Austauschtransfusion durch erfahrenes Personal eingewiesen bzw. verlegt werden (Evidenzlevel V).

Bei konsequenter Therapie ist bei GSB-Werten zwischen 25 und 30 mg/dl nicht mit einem Kernikterus zu rechnen [53] (Evidenzlevel III), in den meisten Fällen kommt es zu einem prompten Bilirubinabfall unter der eingeleiteten Phototherapie. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Phototherapie (kein GSB-Abfall innerhalb von 4–6 h) empfiehlt es sich, eine Austauschtransfusion in die Wege zu leiten. Eine solche ist in der Regel auch indiziert bei Neugeborenen mit Zeichen einer fortschreitenden akuten Bilirubinenzephalopathie [62] oder Bilirubinwerten, die mehr als 10 mg/dl (170 µM) über den oben genannten Phototherapiegrenzwerten liegen, bei reifen Neugeborenen ohne Risikofaktoren also über 30 mg/dl (510 µM). Die Austauschtransfusion ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden [20], insbesondere bei kranken Neu- und Frühgeborenen [21] (Evidenzlevel III) und wird deshalb bei Frühgeborenen unter 1500 g kaum angewandt [35]. Die Wirksamkeit eines Blutaustausches vermindert sich bei Verwendung von Blut mit G6PD-Mangel [58], nach welchem allerdings von den meisten Blutbanken nicht gesucht wird.

Verhalten bei Icterus prolongatus

Bei Persistenz eines sichtbaren Ikterus über mehr als 2–3 Wochen, spätestens bei der U₃, ist eine Bestimmung von fT₄ (freies Tetrajodthyronin; eine zentrale Hypothyreose wird durch das U₂-Stoffwechselfreeing nicht ausgeschlossen) und des direkten Bilirubins (zum Ausschluss einer Cholestase, z. B. infolge Gallengangatreise) erforderlich [2, 57].

Evidenz

Der Großteil dieser Empfehlungen basiert auf der retrospektiven Analyse von Fallserien (Evidenzlevel III), die genannten Grenzwerte für Kontrolluntersuchungen, Phototherapie oder Austauschtransfusionen entsprechen einem Expertenkonsens (Evidenzlevel V). 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. Das fast völlige Verschwinden bleibender neurologischer Bilirubinenzephalopathien in Gesundheitssystemen mit präpartaler Diagnostik und Prophylaxe der neonatalen Alloimmunhämolyse, flächendeckend eingesetzter Phototherapie und der Möglichkeit zur Durchführung einer (selten erforderlichen) Austauschtransfusion zeigt jedoch die Wirksamkeit dieser Maßnahmen. Systemversager sind nicht auf unzureichende therapeutische Möglichkeiten oder zu hohe Phototherapiegrenzwerte, sondern nahezu ausschließlich auf zu späte Diagnosestellung und konsekutiv zu spät erfolgten Therapiebeginn zurückzuführen.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Berns

Klinik für Neonatologie, Charité
Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
monika.berns@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

9. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A et al (1995) Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:441–445
10. De Luca D, Zecca E, Turris P de et al (2007) Using Bilicheck for preterm neonates in a sub-intensive unit: diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 83:313–317
11. De Luca D, Zecca E, Zuppa AA, Romagnoli C (2008) The joint use of human and electronic eye: visual assessment of jaundice and transcutaneous bilirubinometry. *Turk J Pediatr* 50:456–461
15. Ennever JF (1990) Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 17:467–481
16. ESPED (2005) ESPED-Jahresbericht. ESPED, Düsseldorf, www.esped.uni-duesseldorf.de
17. Gourley GR, Li Z, Kremer BL, Kosorok MR (2005) A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 116:385–391
18. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR et al (2001) Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 107:1075–1080
23. Kaplan M, Hammerman C (2008) Neonatal hyperbilirubinemia: don't let glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency off the hook. *Pediatrics* 122:216–217
25. Kaplan M, Hoyer JD, Herschel M et al (2005) Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in term and near-term, male African American neonates. *Clin Chim Acta* 355:113–117
26. Kaplan M, Merlob P, Regev R (2008) Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 28:389–397
30. Keren R, Luan X, Friedman S et al (2008) A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 121:e170–e179
31. Kirk JM (2008) Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. *Ann Clin Biochem* 45:452–462
32. Kumar A, Pant P, Basu S et al (2007) Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 53:69–71
33. Kuzniewicz M, Newman TB (2009) Interaction of hemolysis and hyperbilirubinemia on neurodevelopmental outcomes in the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 123:1045–1050
34. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S et al (2008) Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* 153:234–240
35. Maisels MJ (2001) Phototherapy – traditional and nontraditional. *J Perinatol [Suppl 1]* 21:S93–S97
36. Maisels MJ, Gifford K (1986) Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 78:837–843
37. Maisels MJ, Kring E (2002) Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:669–672
39. Maisels MJ, McDonagh AF (2008) Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 358:920–928
40. Maisels MJ, Newman TB (1995) Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 96:730–733
41. Maisels MJ, Watchko JF (2003) Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88:F459–F463
42. Maisels MJ, Kring EA, DeRidder J (2007) Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J Perinatol* 27:565–567
43. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M (2007) Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F342–F346
44. Marcinkowski M, Versmold H (1997) Leitlinie zur Hyperbilirubinämie – Phototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen. *PerinatalMedizin* 9:81–84
45. McDonagh AF (2006) Ex uno plures: the concealed complexity of bilirubin species in neonatal blood samples. *Pediatrics* 118:1185–1187
46. Merlob P, Litmanovitch I, Mor N et al (1990) Necrotizing enterocolitis after intravenous immunoglobulin treatment for neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 149:432–433
48. Morris BH, Oh W, Tyson JE et al (2008) Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 359:1885–1896
49. Navarro M, Negre S, Matoses ML et al (2009) Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr* 98:1214–1217
50. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM et al (1999) Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 104:1198–1203
51. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ (2000) Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:1140–1147
52. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ (2005) Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:113–119
53. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ et al (2006) Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 354:1889–1900
54. NN (2007) Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (5 or more weeks' gestation) – Summary. *Paediatr Child Health* 12:401–407
55. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA et al (2003) Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 112:773–779
56. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H et al (2009) Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 123:e1052–e1058
60. Sgro M, Campbell D, Shah V (2006) Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 175:587–590
61. Shapiro SM (2005) Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 25:54–59
62. Van Praagh R (1961) Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 28:870–876
63. Vreman HJ, Verter J, Oh W et al (1996) Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 42:869–873
64. Yamauchi Y, Yamanouchi I (1990) Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics* 86:171–175

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.MonatsschriftKinderheilkunde.de

Hier steht eine Anzeige.

