



AWMF-Register Nr.	024/007	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
in Zusammenarbeit mit
mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),
der Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin (DGPM)
und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie

Einleitung

In den ersten 5-7 Tagen nach der Geburt ist ein stetiger Anstieg des unkonjugierten Bilirubins physiologisch und meist ohne klinische Relevanz. Die 95. bzw. 99. Perzentile des Spitzenwertes der blutig gemessenen Bilirubinkonzentration bei reifen Neugeborenen liegt bei ca. 18 bzw. 20 mg/dl (340 μ M).^{1,2} Die Häufigkeit eines Spitzenwertes von mehr als 25 mg/dl (430 μ M) bzw. 30 mg/dl (510 μ M) wird mit 10^{-3} bzw. 10^{-4} angegeben,³⁻⁶ die einer chronischen Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus)⁷⁻¹¹ bzw. eines Bilirubin-bedingten Todesfalls mit 10^{-5} bzw. 10^{-6} . In Deutschland ist mit 2-7 Kernikterusfällen pro Jahr zu rechnen (2005).¹⁰

Aufgrund seiner Bindungsfähigkeit für Sauerstoffradikale gilt unkonjugiertes Bilirubin als physiologisches Antioxidationsmittel mit potentiell protektiven Eigenschaften.¹² Leicht erhöhte Bilirubin-Serumspiegel infolge einer genetisch bedingt reduzierten UDP-Glucuronyl-Transferase 1-Aktivität bei entsprechenden Allelen im UGT1A1-Gen (Gilbert-Meulengracht-Phänotyp) sind mit einem erniedrigten Diabetes mellitus Typ 2-Risiko assoziiert.¹³ Der bei vielen Säugern zu beobachtende postnatale Anstieg der Bilirubinkonzentration, unabhängig vom Gestationsalter, lässt einen physiologischen Nutzen für das Neugeborene vermuten.¹⁴ Als lipophile Substanz verteilt sich Bilirubin frei in allen Geweben. Bei sehr hohen Konzentrationen kann es zu einer Ausfällung kommen, die intrazellulär abgelagerten Bilirubinaggregate schädigen insbesondere Nervenzellen.¹⁵ Das Krankheitsbild der akuten Bilirubin-Enzephalopathie ist gekennzeichnet durch Lethargie, Hypotonie und Trinkschwäche (Phase 1), schrilles Schreien, Retrocollis und Fieber (Phase 2), Stupor, Apnoen und Krampfanfälle (Phase 3).¹⁶ Fulminante Verlaufsformen einer Bilirubinenzephalopathie, wie sie vor allem im Zusammenhang mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel beschrieben werden, können in Einzelfällen unter einem sepsisartigen Krankheitsbild innerhalb weniger Stunden zum Tode des Kindes führen.¹⁷ Das Vollbild der chronischen

Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus) umfasst choreoathetoide Zerebralparese, vertikale Blickparese, sensorineurale Hörstörung, evtl. Intelligenzminderung und Zahnschmelzdefekte.¹⁸ Die Hör- und Artikulationsstörungen können zu einer globalen Sprachentwicklungstörung mit autistischen Zügen führen.¹⁹ In der zerebralen Kernspintomographie finden sich bilateral symmetrische Schädigungszeichen im Globus pallidus.²⁰ Zu einer Bilirubin-Enzephalopathie kann es auch bei einem Ikterus ohne gleichzeitige Hämolyse kommen,^{7,8,10,21,22} extrem Frühgeborene sind dabei besonders empfindlich.²³

Reife Neugeborene mit Bilirubin-Serumspitzenwerten zwischen 25 und 30 mg/dl (430-510 µM), die prompt mit Phototherapie oder in Einzelfällen (< 5%) mit Austauschtransfusion behandelt wurden, wiesen auch langfristig keine neurologischen Auffälligkeiten auf,^{24,25} sofern nicht zusätzliche Risikofaktoren wie eine schwere Sepsis oder eine Asphyxie vorlagen.^{6,11,26} Da die Hyperbilirubinämie ein vorübergehendes Problem darstellt (außer bei genetisch bedingter Defizienz der UDP-Glucuron[osyl]transferase, M. Crigler-Najjar Typ I) und mit Phototherapie fast immer gut zu behandeln ist,²⁷ besteht die entscheidende Maßnahme zur Verhinderung einer Bilirubin-Enzephalopathie 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 Bilirubinkonzentrationen seit Einführung der Anti-D-Prophylaxe findet sich auch im Nachhinein keine Erklärung dafür.^{6-8,10,21,22,28} Begünstigende Faktoren sind Frühgeburtlichkeit, eine positive Familienanamnese, hoher postnataler Gewichtsverlust²⁹ (ausschließlich gestillte Neugeborene bei unzureichender Milchmenge, insbesondere nach Sectio³⁰⁻³²) und ein verstärkter Hämoglobinabbau. Dieser tritt auf infolge von Alloimmunhämolyse (klassischer M. haemolyticus), Resorption extravasalen Blutes (nach Vakuumextraktion, aus Kephalhämatomen oder bei Nebennierenblutungen),³³⁻³⁵ sowie bei hereditärem Mangel an erythrozytären Strukturproteinen (Sphärozytose, Elliptozyose) oder zytoplasmatischen Enzymen (vor allem G6PD-Mangel).^{6,33-40} Der G6PD-Mangel gehört heute weltweit zu den häufigsten ursächlichen Diagnosen einer chronischen Bilirubinenzephalopathie.^{11,41} Da in vielen Fällen nicht nach einem G6PD-Mangel oder anderen hereditären Störungen gesucht wird, ist mit einer erheblichen Dunkelziffer zu rechnen.^{6,38,42} Zu den seltenen Ursachen zählen die beiden im Stoffwechselscreening erfassten angeborenen Krankheiten Galaktosämie und Hypothyreose.

Die Abwesenheit von Risikofaktoren schließt 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.^{4,34,43,44} Dies beinhaltet systematisch durchgeführte Bilirubinmessungen (transkutan oder blutig), Bewertung der Messwerte anhand der lebensalter-bezogenen Perzentilen^{45,46} und konkrete Festlegung von Folgemessungen. Wie beim Stoffwechselscreening geht es um die Früherkennung einer Krankheit, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder bei nicht rechtzeitig eingeleiteter Therapie in erheblichem Maße gefährdet. Die rechtzeitige Erkennung und Behandlung einer extremen Hyperbilirubinämie gehört zu den gemeinsamen

Aufgaben aller an der Betreuung eines Neugeborenen beteiligten Einrichtungen und Berufsgruppen und kann als Prüfstein für die Qualität ihrer Zusammenarbeit gelten.

Diagnostisches Vorgehen

Obwohl sich aus der Anamnese bereits Hinweise für eine größere Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie ergeben können (Frühgeburtlichkeit, Phototherapie oder Austauschtransfusion bei Geschwistern oder einem Elternteil, vaginal-operative Entbindung, ausschließliches Stillen, männliches Geschlecht oder spätes Abnabeln^{33-35,47}), sind diese Risikofaktoren sehr unspezifisch und deshalb im Einzelfall wenig hilfreich. Von den Laboruntersuchungen kommt lediglich der Suche nach einer Alloimmunhämolyse und nach einem G6PD-Mangel eine gewisse Bedeutung zu:

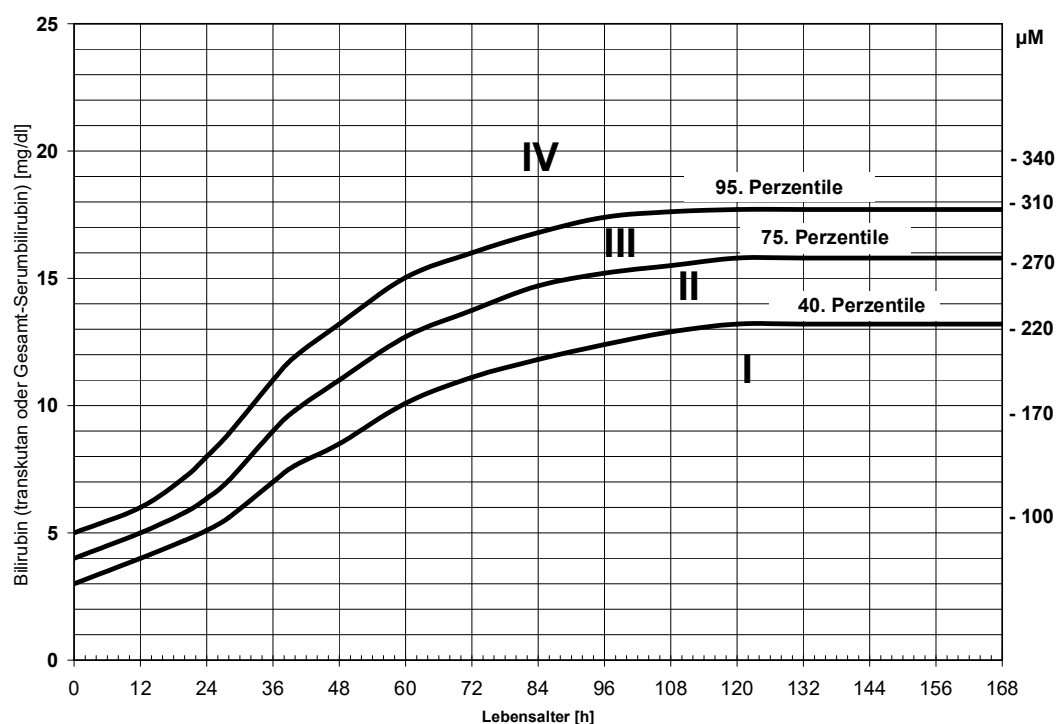
- Die Suche nach einer Alloimmunhämolyse beinhaltet entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien vorgeburtlich die Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe einschließlich Rhesus-Faktor (D) und Suche nach irregulären Antikörpern. Ist die Mutter Rhesus-negativ oder ist die mütterliche Blutgruppe unbekannt, wird unmittelbar nach der Geburt aus dem Nabelschnurblut der Rhesus-Faktor des Kindes bestimmt. Ist das Kind D+ oder D^{weak} oder wurden bei der Mutter irreguläre Antikörper beobachtet, wird aus derselben Blutprobe auch die Blutgruppe des Kindes bestimmt. Die Mutterschaftsrichtlinien sehen primär keinen kindlichen Coombs-Test vor, das Ergebnis des Coombstests kann aber für die Einschätzung von Kausalität und Dynamik hilfreich sein. Bei stark positivem Coombstest ist mit einem vergleichsweise raschen Bilirubinanstieg zu rechnen.⁴⁸ Ein positiver Coombs-Test ist darüber hinaus mit einer erhöhten Bilirubin-Neurotoxizität assoziiert,⁴⁹ allerdings bezieht sich diese Angabe auf die Ära vor Einführung der Anti-D-Prophylaxe. Andererseits kann nach einer Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft der Coombs-Test positiv ausfallen, ohne dass eine nennenswerte Hämolyse vorliegt.⁵⁰ Bei routinemäßig durchgeführten direkten Coombstesten im Nabelschnurblut (unabhängig von der mütterlichen Blutgruppe oder dem Nachweis irregulärer Antikörper in der Schwangerschaft) beruhen positive Ergebnisse meistens auf anti-A oder anti-B-Antikörpern.⁵¹

- Der G6PD-Mangel hat in (ehemaligen) Malaria-Gebieten eine hohe Prävalenz (weltweit über 400 Millionen betroffene Menschen) und prädisponiert Neugeborene für extreme, bisweilen tödliche Bilirubinanstiege.^{17,37} Von einem relevanten G6PD-Mangel ist bei Enzymaktivitäten unter 7 U/g Hb auszugehen.⁵² Die in Ländern wie Griechenland oder Israel favorisierte allgemeine Bestimmung der G6PD-Aktivität im Nabelschnurblut^{53,54} wäre auch in Mitteleuropa sinnvoll, wenn die Mutter aus dem südöstlichen Mittelmeerraum, Afrika oder Südostasien stammt.⁵⁴ In Deutschland gehört der G6PD-Mangel bisher jedoch nicht zu den Zielkrankheiten des erweiterten Neugeborenen Screenings (AWMF-Leitlinie 24/012 Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien), und die von nur wenigen Laboren angebotene Untersuchung wird so selten durchgeführt, dass das Ergebnis im allgemeinen nicht in nützlicher Frist zur Verfügung steht.

Das Screening aller Neugeborenen auf eine potentiell gefährliche Hyperbilirubinämie erfolgt sequenziell durch körperliche Untersuchung (sichtbarer Ikterus bzw. Sklerenikterus?), transkutane Bilirubinbestimmung (TcB) und ggf. blutige Messung des Gesamt-Serum-Bilirubins (GSB) (Tabelle 1). Therapieentscheidend ist das GSB, ohne Abzug eines evtl.

mitgemessenen direkten Serumbilirubins.⁵⁵⁻⁵⁷ Die TcB-Messung ist wesentlich aussagekräftiger als eine visuelle Beurteilung⁵⁸ und erlaubt es, die Anzahl blutiger Messungen zu reduzieren.^{59,60} Transkutane Messungen sind bei Frühgeborenen mit ähnlicher Verlässlichkeit durchführbar wie bei reifen Neugeborenen.^{61,62} Abweichungen zwischen TcB- und GSB-Messungen werden spätestens bei TcB-Werten, die 2 mg unter der jeweiligen Phototherapiegrenze liegen, relevant,^{62,63} in diesen Fällen ist entsprechend eine blutige GSB-Kontrolle indiziert. Auch blutige Messmethoden im Labor oder vor Ort ("point-of-care") weisen untereinander erhebliche Diskrepanzen auf,⁶⁴⁻⁶⁷ es gibt insofern keinen wirklichen Goldstandard. Unmittelbar nach einer Phototherapie sind transkutane Messungen mit größeren Abweichungen zwischen GSB und TcB verbunden, die Differenz normalisiert sich innerhalb von 24 h.⁶² In Tabelle 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,⁵⁵⁻⁵⁷ sind letztlich aber willkürlich.

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. Die Interpretation der Messwerte erfolgt nach Eintrag in das unten abgebildete lebensalter-bezogene Nomogramm. 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 TcB-Geräten und unterschiedlichen blutigen GSB-Bestimmungsmethoden).



Nomogramm mit altersbezogenen Bilirubinkonzentrationen (TcB oder GSB)

bei reifen Neugeborenen zur Risikoabschätzung für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie.⁴⁵

Kontrolluntersuchungen müssen ggf. nach der Entlassung aus der Entbindungsklinik in gleicher Weise fortgeführt werden (Tabelle 1). Darüber sind die Eltern in geeigneter Weise aufzuklären. Insbesondere bei sehr frühzeitiger Entlassung (ambulante Entbindung) und außerklinischen Geburten ist auf die Notwendigkeit entsprechender Folgeuntersuchungen hinzuweisen. Unabhängig vom Geburtsort sind Folgeuntersuchungen schriftlich mit Ort und Zeit festzulegen, insbesondere für Wochenenden. Es wird empfohlen, alle stationär wie ambulant erhobenen Werte (TcB und GSB) in ein fortlaufend geführtes Nomogramm einzutragen.⁶⁸ Ein Muster, das z.B. in das gelbe Untersuchungsheft eingelegt werden kann, findet sich im Anhang.

Tabelle 1: Diagnostisches Vorgehen

Klinische Situation	Diagnostisches Vorgehen
Ikterus in den ersten 24 Lebensstunden	Blutige Messung (GSB), ggf. weitere Abklärung (Gesamtblutbild mit Retikulozyten, kindliche Blutgruppe mit Rhesusfaktor, Coombs-Test)
Ikterus jenseits von 24 Lebensstunden	Bestimmung des TcB, Beurteilung des Wertes im lebensalter-bezogenen Nomogramm
TcB/GSB über Phototherapiegrenze	GSB, Hämoglobin oder Hämatokrit, kindliche Blutgruppe mit Coombs-Test
TcB über 95. Perzentile (oder weniger als 2 mg/dl unter Phototherapiegrenze) (Zone IV)	GSB; TcB-Wiederholung nach 12-24 h
TcB zwischen 75. und 95. Perzentile (Zone III)	Wiederholung der Messung nach 24-48 h
TcB zwischen 40. und 75. Perzentile (Zone II)	Wiederholung der Messung nach 48-72 h
TcB unter 40. Perzentile (Zone I)	Klinische Kontrolle nach 72-96 h

GSB: Gesamtserumbilirubin (kein Abzug von direktem Bilirubin); TcB: Transkutanes Bilirubin

Bei einem korrigierten Gestationsalter von weniger als 38 Wochen sowie bei Hinweisen auf eine Hämolyse (z.B. stark positiver Coombstest) sollte innerhalb der angegebenen Intervalle ein früher Termin gewählt werden.

Bei spontanem Rückgang des Ikterus kann in der Regel bei reifen Neugeborenen mit dem Ende der Perinatalperiode (nach dem 7. Lebenstag) bei guter Gewichtszunahme auf weitere Kontrollen verzichtet werden.

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) Intravenöse Immunglobulingabe
- (4) Austauschtransfusion

1) 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 enteralen Ernährung (häufige Mahlzeiten, gutes Stillmanagement) in der Prävention der Hyperbilirubinämie eine gewichtige Rolle zu.⁶⁹, zumal sich der Serumbilirubinanstieg durch Dehydratation (insbesondere nach Kaiserschnittgeburt³⁰⁻³²) verstärkt. Wichtig ist deshalb ein optimales Stillmanagement, ggf. mit Zufüttern von Formula, während Tee, Glukose oder Wasser oder parenterale Flüssigkeit in Bezug auf eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs nicht wirksam sind. Gestillte Neugeborene haben im Durchschnitt 1 bis 2 mg/dl höhere maximale Bilirubinspiegel als Formula-ernährte Kinder^{31,32,70} und einen höheren postnatalen Gewichtsverlust.^{31,32} Bei gestillten Kindern können durch die zusätzliche Gaben von kleinen Mengen partiell hydrolysierte Formula (6 x 5 ml) die Serumbilirubinwerte auf das Niveau von formula-ernährten Kindern gesenkt werden.⁷¹ Die Sorge um eine Senkung der Stillrate durch diese Maßnahme scheint unbegründet zu sein, da medizinisch indiziertes Zufüttern von Formula sogar zu einer Erhöhung der mittelfristigen Stillraten beitragen kann.⁷²

2) Phototherapie

Die Schwellenwerte für die Empfehlung zu einer Phototherapie basieren auf retrospektiven Datenanalysen und ihrer Bewertung durch verschiedene Experten aus den USA, Kanada, der Schweiz und Israel, die sich untereinander um 1-2 mg/dl unterscheiden.^{55-57,73,74}

Aus Gründen der einfachen Anwendung wird folgender Algorithmus empfohlen:

- (1) Bei unkomplizierten Fällen (Reifgeborene ohne Hämolysehinweis) beträgt ab einem Lebensalter von 72 h die Phototherapiegrenze 20 mg/dl (340 μ M).
- (2) Bei einem Gestationsalter von weniger als 38 Wochen gilt:
Phototherapiegrenze (mg/dl) = aktuelles Gestationsalter (in Wochen) – 20

- (3) Um der Dynamik des Anstiegs Rechnung zu tragen, wird vor Erreichen eines Alters von 72 h eine weitere Absenkung der Phototherapiegrenze um 2 mg/dl (35 µM) pro 24 h empfohlen.
- (4) Für den Beginn einer Phototherapie mit geringer Effektivität (z.B. mit fiberoptischen Geräten auf Wochenbettstationen oder im ambulanten Bereich) sowie bei schwer kranken Neugeborenen mit Kapillarleck und Hypalbuminämie werden Grenzwerte empfohlen, die 2 mg/dl unter denen einer regulären Ganzkörperphototherapie liegen.
- (5) Die Absenkungen um jeweils 2 mg/dl der Punkte (2) bis (4) sind additiv.
- (6) Die untere Therapiegrenze beträgt 5 mg/dl (85 µM).

Mit diesem Algorithmus wird der höheren Bilirubinempfindlichkeit von Frühgeborenen^{75,76} Rechnung getragen, die zum Teil auf der Abnahme der Albuminbindungskapazität für Bilirubin mit abnehmendem Gestationsalter beruht.⁷⁷ Die Grenzwerte für den Beginn einer Phototherapie sind deshalb mit abnehmenden Gestationsalter niedriger anzusetzen als bei reifen Neugeborenen.^{76,78} Eine Rationale mit hoher Evidenzstärke, um wie viel die Schwellen abgesenkt werden sollten, gibt es aber nicht. Das gleiche gilt für Überlegungen, bei schwer kranken Neugeborenen mit Hypalbuminämie und Kapillarleck die Bilirubinschwellen für eine Phototherapie niedriger anzusetzen. Schwere athetoide Zerebralparesen ohne vorangegangene akute Bilirubinenzephalopathie wurden auch bei Frühgeborenen mit mäßig erhöhten Bilirubinserumwerten beobachtet.^{23,79} Ein randomisierter Vergleich zwischen „aggressiver“ Phototherapie (Grenzwerte 5 bzw. 7 mg/dl für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht 500-750 g bzw. 750-1000 g) und „konservativer“ Phototherapie (Grenzwerte 8 mg bzw. 10 mg/dl) zeigte einen positiven Effekt der aggressiven Phototherapie 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.⁸⁰

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 bis 490 nm und einer Strahlungsintensität von 30 µW/ cm² pro nm. Dies wird am besten mit speziellen blau fluoreszierenden Leuchtstoffröhren⁸¹ oder mit Blaulichtdioden (LED) erreicht.^{82,83} Die geringere Effektivität fiberoptischer Matten beruht auf der vergleichsweise kleineren exponierten Fläche, allerdings können sie mit Blaulichtrohren oder LED-Geräten zur kombinierten Sandwich-Phototherapie von oben und unten eingesetzt werden.⁸⁴ 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 Sandwich-Methode sowie durch zusätzlich seitlich angebrachte Lampen, reflektierende Metallfolien oder weiße Tücher verbessert werden.^{2,85,86} Bei fortgesetzter Phototherapie werden Äquilibrierungsvorgänge zwischen Haut, Blut und anderen Organen zur limitierenden Größe für den Abfall des Serumbilirubins, eine intermittierende Phototherapie mit 12-stündigen Pausen ist dann ähnlich effektiv wie eine Dauertherapie.⁸⁷

Nicht nur die Gefahren einer Hyperbilirubinämie, sondern auch die Nebenwirkungen der Therapie müssen bedacht werden. Eine der wichtigsten Nebenwirkungen 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.⁸⁸ Niedriger angesetzte Phototherapiegrenzen führen zu häufigeren Blutentnahmen zur Kontrolle des Bilirubinwertes.⁸⁹ Phototherapie kann zu Temperaturerhöhung und insensiblen Wasserverlust führen. Reife, ansonsten gesunde Neugeborene mit normalem Trinkverhalten bedürfen jedoch für gewöhnlich unter der Phototherapie keiner zusätzlichen intravenösen Flüssigkeitszufuhr.²⁷ Epidemiologische Untersuchungen beschreiben eine schwache statistische Assoziation zwischen Phototherapie und dem späteren Auftreten von Hautveränderungen wie melanozytischen Naevi⁹⁰ oder Café-au-lait-Flecken⁹¹ sowie zwischen Phototherapie und akuter myeloischer Leukämie.^{92,93}

3) Intravenöse Immunglobulingabe

Bei einer durch mütterliche Antikörper vermittelten neonatalen Hämolyse mit positivem Coombs-Test kann durch intravenöse 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. Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch gering.^{94,95} 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 worden.⁹⁶⁻⁹⁸ Der Einsatz von intravenösem Immunglobulinen bei *M. haemolyticus neonatorum* kann deshalb nicht empfohlen werden.

4) 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 (430 µM)], muss das Kind umgehend intensive Phototherapie erhalten und in eine Kinderklinik mit der Möglichkeit zur Austauschtransfusion durch erfahrenes Personal eingewiesen bzw. verlegt werden. Bei konsequenter Therapie ist bei GSB-Werten zwischen 25 und 30 mg/dl nicht mit einem Kernikterus zu rechnen,^{24,25} 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 Austauschtransfusion ist in der Regel auch indiziert bei Neugeborenen mit Zeichen einer fortschreitenden akuten Bilirubinenzephalopathie¹⁶ 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).

Bei einem *M. haemolyticus* sind außer den Bilirubinwerten auch das Ausmaß der Anämie und die Möglichkeit einer kausalen Therapie bei der Indikationsstellung für den Blutaustausch zu

berücksichtigen (Unterbrechung der Hämolyse durch Entfernung der Alloantikörper, Transfusion von Erythrozyten, die nicht durch die verbleibenden Alloantikörper hämolysiert werden). Bei einem Hydrops fetalis mit schwerer hämolytischer Anämie spielt zudem bei der Indikationsstellung für einen frühen Austausch die hämodynamische Situation eine Rolle.

Die Austauschtransfusion ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden,⁹⁹ insbesondere bei kranken Neugeborenen und Frühgeborenen¹⁰⁰ und wird deshalb bei Frühgeborenen unter 1500 g kaum angewandt.¹⁰¹ Die Wirksamkeit eines Blutaustausches vermindert sich bei Verwendung von Blut mit G6PD-Mangel,¹⁰² nach dem allerdings von den meisten Blutbanken nicht gesucht wird.

Weitere diagnostische Abklärungen

Bei allen Neugeborenen, bei denen eine Phototherapie durchgeführt wird, ist neben dem Gesamtbilirubin auch das konjugierte Bilirubin zu bestimmen. Liegt die Konzentration des konjugierten Bilirubins wiederholt bei mehr als 10% des Gesamtbilirubins oder bei über 2 mg/dl (35 µM), sollten eine Cholestase, (z.B. infolge einer Gallengangsatresie, nach prolongierter Hämolyse, längerer parenteraler Ernährung, sehr selten aufgrund einer Hyper- oder Hypothyreose oder eines Cortisolmangels), eine virale Hepatitis (z.B. durch Cytomegalievirus) und eine neonatale Hämochromatose (Ferritin und Transferrinsättigung hoch, Quick-Wert erniedrigt) ausgeschlossen werden. Bei einer neonatalen Hämochromatose sollte sich zügig eine Austauschtransfusion anschließen.¹⁰³ Bei Neugeborenen mit Bilirubinwerten über 25 mg/dl und Hämolyse sollte nach selteneren Ursachen gesucht werden, insbesondere G6PD-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel, Sphäro- und Elliptozytose.¹⁰⁴

Verhalten bei Icterus prolongatus

Bei Persistenz eines sichtbaren Ikterus über mehr als 4 Wochen mit einem TcB über 12 mg/dl sollte anlässlich der U3 eine Bestimmung von fT4 (eine zentrale Hypothyreose wird durch das U2-Stoffwechselscreening nicht ausgeschlossen) und, falls nicht bereits vorher geschehen, des direkten Bilirubins (zum Ausschluss einer Cholestase, z.B. infolge Gallengangsatresie oder anderer Ursachen)^{55,105} erfolgen.

Evidenz

Der Großteil dieser Empfehlungen basiert auf der retrospektiven Analyse von Fallserien, die genannten Grenzwerte für Kontrolluntersuchungen, Phototherapie oder Austauschtransfusionen entsprechen einem Expertenkonsens. 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 grundsätzliche Wirksamkeit dieser Maßnahmen¹⁰⁶, ohne dass sie wirklich belegbar wäre. Allerdings sind die meisten durchgeführten Bilirubinbestimmungen nicht mit einem Nutzen für das jeweilige Kind verbunden.¹⁰⁷ Mit der Einführung des Nomogramm-bezogene Bilirubin-Screenings ging vielerorts ein Anstieg der Phototherapierate in den Entbindungskliniken, aber eine Abnahme von Vorstellungen in den Kinderklinik-Notaufnahmen wegen Neugeborenen-Gelbsucht¹⁰⁸ und schweren Hyperbilirubinämien einher.^{2,109-111} Fälle mit Kernikterus sind nicht auf unzureichende therapeutische Möglichkeiten oder zu hohe Phototherapiegrenzwerte, sondern nahezu ausschließlich auf zu späte Diagnosestellung und konsekutiv zu spät erfolgten Therapiebeginn zurückzuführen.

Blatt zur Einlage in das gelbe Untersuchungsheft

Name:

Geburtsdatum und –zeit:

Gestationsalter:

Geburtsgewicht:

Blutgruppe Mutter:

Blutgruppe Kind:

Nächste Messungen (ambulant)

Wann:

Wo:

TcB über 95. Perzentile

GSB, Wiederholung der Messung nach 12-24 h

TcB über 75. Perzentile

Wiederholung der Messung nach 24-48 h

TcB über 40. Perzentile

Wiederholung der Messung nach 48-72 h

TcB unter 40. Perzentile

Kontrolltermin nach 72-96 h

Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 38 Wochen und bei Neugeborenen mit Hämolyse (etwa stark positiver Coombstest) sollte innerhalb des angegebenen Intervalls ein früher Zeitpunkt gewählt werden.

Bilirubinkonzentration – zeitgenaue Einträge:

☒ Transkutan (TcB),

☐ Gesamtbilirubin (GSB), blutig gemessen

