

Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab 35 0/7 Schwangerschaftswochen

Revidierte Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie

Erarbeitet von einer Arbeitsgruppe bestehend aus:

R. Arlettaz, A. Blumberg, L. Buetti, H. Fahnenstich, D. Mieth, M. Roth-Kleiner

Redaktionelle Verantwortung: R. Arlettaz

1. Einleitung

Etwa 60% aller gesunden Neugeborenen entwickeln in den ersten Lebenstagen eine gelbliche Hautverfärbung. Die medizinisch-pflegerische Herausforderung besteht darin, aus dieser grossen Zahl von Neugeborenen mit harmlosem Ikterus die viel selteneren Neugeborenen zu erkennen, die eine gefährliche Hyperbilirubinämie mit dem Risiko einer Bilirubinenzephalopathie entwickeln. In den letzten Jahren wird über eine Zunahme der Kinder mit Bilirubinenzephalopathie berichtet¹⁻³. Die Ursache dieser Zunahme beruht wohl am ehesten, je nach Land, auf Überwachungsdefiziten auf Wochenbettstationen oder bei Frühentlassungen, und auf einer zunehmenden Unterschätzung oder Banalisierung der toxischen Wirkung des Bilirubins auf das Nervensystem. Die genannten Berichte¹⁻³ unterstreichen die grosse Bedeutung von solchen wie den hier vorliegenden Leitlinien.

1984 und 1993 sind von der Schweizerischen Neonatologiegruppe Empfehlungen zur Behandlung von ikterischen Neugeborenen publiziert worden^{4, 5}. Aufgrund der neuen Datenlage hält die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie es für notwendig, die Empfehlungen von 1993 zu aktualisieren. Die vorgelegten revidierten Empfehlungen berücksichtigen neue Erkenntnisse der Fachliteratur und verweisen auf aktualisierte Empfehlungen anderer Fachgesellschaften⁶⁻⁸. Unsere praxisnahen Empfehlungen gelten für gesunde Neugeborene in Gebärkliniken mit einem Gestationsalter ab 35 0/7 Schwangerschaftswochen (SSW) und/oder einem Geburtsgewicht über 2000 g. Eine Überbehandlung oder Verunsicherung der Eltern soll vermieden werden. Neugeborene unter 35 SSW und/oder mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g mit einer Hyperbilirubinämie sind eine Risikogruppe und sollten primär

auf einer Neonatologie-Abteilung abgeklärt und therapiert werden.

2. Klinische Beurteilung

Das Auftreten und der Verlauf einer Gelbsucht sollten routinemässig durch die Pflegenden bei jedem Windelwechsel oder Pflegeintervention, aber mindestens alle 8 bis 12 Stunden erfolgen. Die Evaluation erfolgt durch Hautanämisierung mit Fingerdruck bei gutem Licht, wenn möglich Tageslicht, und wird in den Unterlagen des Kindes protokolliert. Bei dunkelhäutigen Kindern ist besondere Aufmerksamkeit geboten, da ein Ikterus klinisch schwieriger zu erfassen ist. Die notwendige Unterscheidung zwischen einem physiologischen und einem pathologischen Ikterus beruht primär auf klinischen Gegebenheiten. Für einen pathologischen Ikterus sprechen: Klinische Zeichen (Blässe,

Apathie, Lethargie, Trinkschwäche, Erbrechen, Fieber, dunkler Urin oder helle Stühle), Ikterus praecox (= in den ersten 24 Stunden sichtbare Gelbfärbung der Haut), Bilirubinanstieg > 10 µmol/l/Std., Ikterus prolongatus (> 14. Lebenstag).

In folgenden Situationen müssen entweder der Arzt informiert oder je nach Zeitpunkt weitere Abklärungen gemäss Punkt 3.2. vorgenommen werden:

- Klinisch signifikanter Ikterus (=Ikterus mit Gelbfärbung auch an den unteren Extremitäten).
- Ikterus praecox.
- Bilirubinanstieg > 10 µmol/l/Std.
- Vorliegen von klinischen Zeichen, die auf einen pathologisch bedingten Ikterus hindeuten.
- Ikterus bei frühgeborenen Kindern.

Vor jedem Fototherapiebeginn soll das Kind von einem Arzt untersucht werden und die Eltern über die Therapie informiert werden.

3. Zusatzuntersuchungen

3.1. Transkutane Bilirubinmessung

In der Regel ist die transkutane Bilirubinmessung nach der klinischen Beurteilung der erste Schritt der Diagnostik. Diese Methode ist einfach und nicht invasiv. Bei der transkutanen Bilirubinbestimmung müssen folgende Einschränkungen berücksichtigt werden:

- Bei einem Ikterus praecox sollte immer eine Bestimmung des Serumbilirubins

Indikation	Laboruntersuchungen
Bei Geburt Mutter Rhesus negativ oder mit unbekannter Blutgruppe Mutter mit Antikörpern	Blutgruppe, dir. Coombstest ¹ (bevorzugt aus Nabelschnurblut) Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin
Innerhalb der ersten 24 Std. (Ikterus praecox)	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin
Nach 24 Stunden Bei signifikantem Ikterus ² oder transkutanem Bilirubin über Grenzbereich	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin
Bei Ikterus nach 2. Lebenswoche (= Ikterus prolongatus)	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, totales und direktes Bilirubin

Tabelle 1: Laboruntersuchungen beim Kind

¹ Die Blutgruppe und der Coombstest (Antiglobulintest) sind einmalige Untersuchungen.

² Der Ikterus macht sich in der Regel zuerst im Gesicht bemerkbar und breitet sich dann kaudalwärts über Stamm und Extremitäten. Faustregel: Wenn eine Gelbfärbung nach Hautanämisierung durch Fingerdruck an den unteren Extremitäten sichtbar wird, beträgt das Serumbilirubin ca. 200–250 µmol/l⁹.

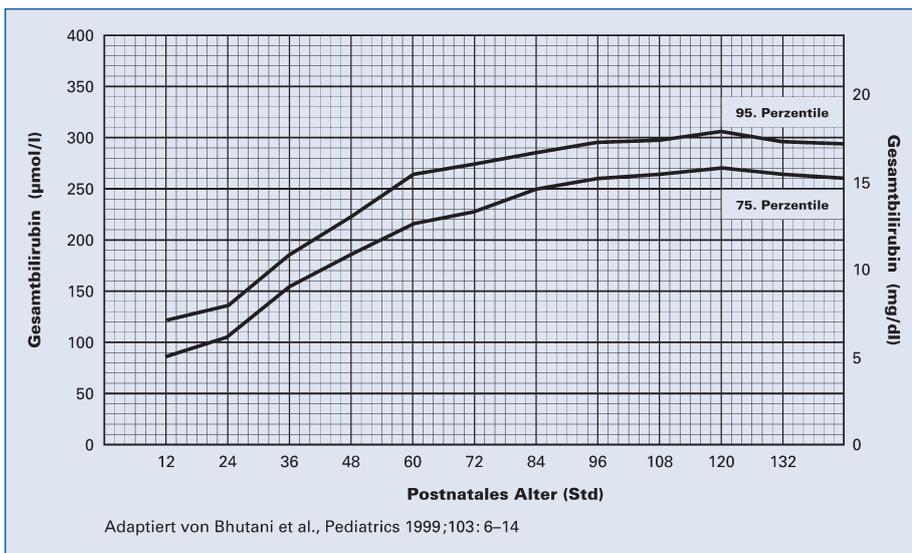


Abbildung 1: Modifizierte Bhutani Kurve

gefordert werden, um den weiteren Verlauf zu verfolgen und die zusätzlichen Abklärungen und Massnahmen zu beurteilen.

- Eine therapeutische Massnahme (Fototherapie, Austauschtransfusion) soll nie auf Grund einer transkutanen Bilirubinbestimmung alleine eingeleitet werden.
- Die transkutane Bilirubinmessung unter und nach Phototherapie sowie nach einer Austauschtransfusion ist nicht zuverlässig und sollte in diesen Situationen nicht angewendet werden.
- Die transkutane Bilirubinmessung ist bei dunkelhäutigen Kindern und bei Frühgeborenen, je nach verwendetem Gerätetyp, von unterschiedlicher Zuverlässigkeit. Deshalb sollen die Grenzen gemäss Zulassung der Geräte für jede Klinik intern festgelegt werden. Prinzipiell gilt, dass im Zweifel der blutigen Messung der Vorzug gegeben werden sollte.

3.2. Laboruntersuchungen beim Kind

Folgende Laboruntersuchungen gelten als Mindeststandard (Tabelle 1):

3.3. Abklärungsschema bei einer kurzen Hospitalisation (< 48 Std.)

Bei einer Hospitalisation unter 48 Std. kommt der klinischen Beurteilung zum Zeitpunkt des Guthrie Testes am 4. Lebenstag zu Hause eine besondere Bedeutung zu. Falls das Kind einen signifikanten Ikterus oder klinische Zeichen eines pathologischen Ikterus aufweist, soll eine blutige Bilirubinbestimmung vorgenommen werden. Die betreuende Hebamme und der niedergelassene

Kinderarzt übernehmen die Verantwortung, die klinischen Kontrollen und Laboruntersuchungen gemäss Punkt 2 und 3.1 bis 3.3 durchzuführen.

Neben der Beurteilung der klinischen Risikofaktoren kann mit Hilfe einer frühen Bestimmung des transkutanen oder Serum-bilirubins das Risiko eines Neugeborenen abgeschätzt werden, eine schwerwiegende Hyperbilirubinämie zu entwickeln (Abb. 1).

- Bei einer *ambulanten Geburt (Hospitalisation < 24 Std.)* soll eine ambulante Bilirubinbestimmung im Alter von 18–48 Std. vorgenommen werden.
- Bei der *Kurzhospitalisation von 24–48 Std.* eines sichtbar ikterischen Kindes sollten mindestens eine Bilirubinbestimmung und eine pädiatrische Untersuchung vor Entlassung durchgeführt werden.

Der Bilirubinwert wird auf der Bhutani-Kurve (Abb. 1) eingetragen und dient zur Risikoabschätzung, im weiteren Verlauf eine signifikante Hyperbilirubinämie zu entwickeln¹⁰.

Interpretation der Bhutani Kurve:

- Liegt der Bilirubinwert über der 95. Perzentile, sind weitere Abklärungen (gem. Punkt 3.2) und eine Nachkontrolle des Serumbilirubins, spätestens innerhalb der nächsten 24 Std., bzw. eine Therapie einzuleiten.
- Liegt der Bilirubinwert zwischen der 75. und der 95. Perzentile, sollte eine Nachkontrolle spätestens innerhalb der nächsten 24–48 Std. erfolgen.
- Liegt der Bilirubinwert unter der 75. Perzentile, ist das Risiko einer schweren Hyperbilirubinämie gering und eine Bilirubinbestimmung ist nur bei deutlich ikterischen Neugeborenen notwendig, zum Beispiel zum Zeitpunkt des Neugeborenen Screenings (Guthrie Test).

4. Behandlung

4.1. Behandlungsindikationen

Die Indikation zur Fototherapie und Austauschtransfusion wird in Tabellenform (Tab. 2) und als Nomogramm dargestellt (Abb. 2). Dazu folgende Bemerkungen:

- Die Werte entsprechen Totalserumbilirubinwerten. Das direkte Bilirubin soll vom totalen Bilirubin nicht abgezogen werden.
- Sind Risikofaktoren (subpartale und neonatale Warnzeichen, neurologische Symptome, Bilirubinanstieg > 10 µmol/l/Std.) vorhanden, sollen die entsprechenden Grenzwerte im unteren Therapiebereich liegen (Graubereich unter Fototherapie- bzw. Austauschtransfusionsgrenze).
- Die maximale Austauschtransfusionsgrenze ist fix definiert. Diese fixe Grenze ist notwendig, um Neugeborene mit einem maximalen Bilirubin oberhalb der maximalen Austauschtransfusionsgrenze, also mit dem Risiko einer Bilirubinenzephalopathie, erfassen und

	Fototherapie	Austauschtransfusion
Termingeborene > 2500 g, gesund	320 – 350 µmol/l	400 – 430 µmol/l
Termingeborene > 2500 g, krank oder mit Hämolyse	230 – 300 µmol/l	350 – 370 µmol/l
Frühgeborene 35 und 36 SSW oder Termingeborene < 2500 g	200 – 260 µmol/l	270 – 320 µmol/l

Tabelle 2: Behandlungsindikationen (Tabellenform)

Achtung: Bei Ikterus vor 48 Lebensstunden, insbesondere bei Ikterus praecox, sollte gemäss klinischem Ermessen eine Phototherapie bereits vor Erreichen des unteren Grenzwertes erwogen werden (siehe Abb. 2: Behandlungsindikationen).

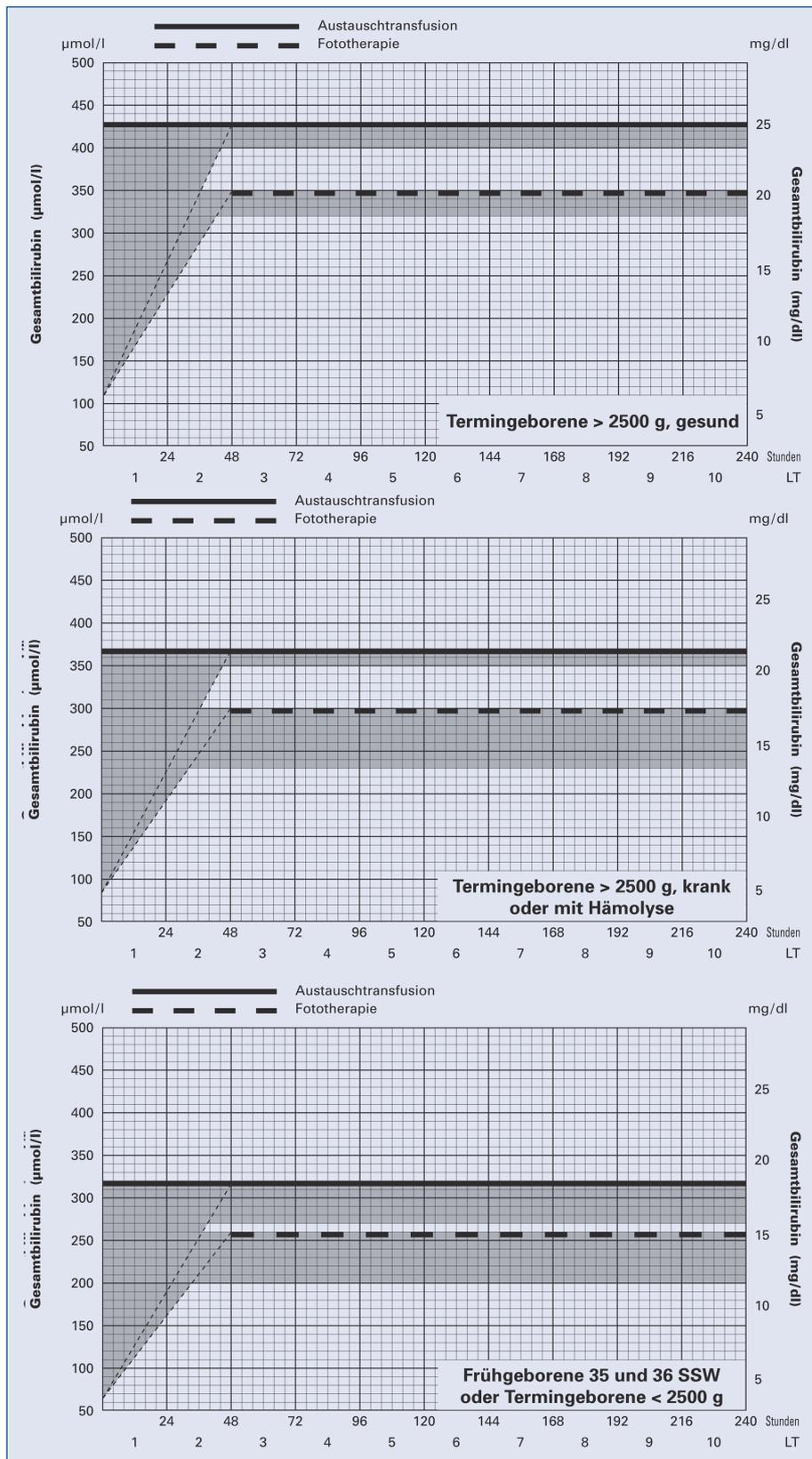


Abbildung 2: Behandlungsindikationen (Nomogramm)

nachkontrollieren zu können (siehe Kap. 7).

- Eine Hämolyse ist schwierig diagnostizierbar. Der direkte Coombstest alleine

ist nicht zuverlässig genug^(11, 12) und die Retikulozytenmessung hat eine zu tiefe Sensitivität und Spezifität. Hauptkriterien der Hämolyse im klinischen Alltag:

- Hämatokrit < 45% oder Hämoglobin < 145 g/l
- Ikterus praecox (=in den ersten 24 Std)
- Totalbilirubin > 240 $\mu\text{mol/l}$ in den ersten 48 Std.
- positiver direkter Coombstest
- Bilirubinanstieg trotz Fototherapie

Hauptursachen für eine Hämolyse sind die Rhesus- und ABO-Inkompatibilität, der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, der Pyruvate-Kinase-Mangel und die Sphärozytose.

4.2. Fototherapie

- Methoden der Fototherapie:
 - Eine Fototherapie kann in einem Inkubator, unter einem Wärmestrahler mit Servosteuerung, in einem Bilirubin-Bett und, mit Einschränkungen, auf einer fiberoptischen Matte durchgeführt werden. Für die Effizienz jeder Methode verweisen wir auf die Cochrane Database⁽¹³⁾.
- Faktoren, die die Wirksamkeit der Fototherapie beeinflussen:
 - Die Lichtintensität (v. a. wirksam im blau-grünen Spektralbereich).
 - Der Abstand der Lichtquelle zur Haut
 - Die bestrahlte Körperoberfläche.
- Wichtige Hinweise bei der Durchführung der Fototherapie:
 - Kind nur mit kleiner Windel bekleiden, auf Körpertemperatur achten.
 - Zwei Lampen nur ausnahmsweise verwenden.
 - Augenschutz (nicht nötig beim Bilirubin-Bett oder fiberoptischer Leuchtmatte)
 - Auf genügend Flüssigkeit achten, eine prinzipielle Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr ist jedoch nicht erforderlich (siehe Punkt 5).
 - Lichtpausen bis zu einer Stunde während Stillen und Pflegen des Kindes sind erlaubt (Augenschutz entfernen). Die Mutter soll so wenig wie möglich am Kontakt mit ihrem Kind gehindert werden.
 - Bilirubinbestimmung unter Fototherapie 8–12 stündlich, bei sinkenden Werten in der Regel 12-stündlich, aber spätestens nach 24 Std.
 - Die transkutane Bilirubinbestimmung ist während und nach Fototherapie nicht zulässig.
 - Sistieren der Fototherapie, wenn das Serumbilirubin unter den Fotothera-

piebereich gefallen ist. Bei Abbruch in den ersten 3–4 Lebenstagen und/oder Hämolysezeichen erneute Bilirubinbestimmung 12–24 Std. nach Abbruch.

- Klinische Kontrollen: Temperatur, Herzfrequenz und Atmung 4-mal pro Tag. Gewicht täglich (protokollieren).
- Die Phototherapiegeräte sollen regelmässig gewartet und die Leuchtkraft der Lichtquellen überprüft werden.

5. Ernährung

Eine optimale Energie- und Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen ist ein wichtiger Faktor, um die Entstehung und die Folgen einer Hyperbilirubinämie zu vermindern¹⁴⁾. Die Anwendung der von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie SGP empfohlenen Ernährungspraktiken für gesunde Neugeborene auf Wochenbettstationen können auch bei Vorliegen einer Hyperbilirubinämie angewendet werden¹⁵⁾. Die Mütter sollten weiterhin frei nach Bedarf stillen können mit einer Frequenz zwischen 5–8-mal pro Tag bei Milcheinschuss und später 8–12-mal pro Tag.

Obwohl gestillte Neugeborene einen leicht höheren Bilirubinspiegel haben als nicht gestillte¹⁶⁾, sollte das Stillen während einer Hyperbilirubinämie oder Fototherapie weder behindert noch die Mütter betreffend Stillen entmutigt werden. Der Nutzen der Muttermilch überwiegt die Nachteile.

Etwa 1–2% der gestillten Neugeborenen entwickeln eine langdauernde Hyperbilirubinämie mit einem Maximum am 10.–15. Lebenstag und einer Normalisierung nach 3 bis 12 Wochen. Da der Muttermilchikterus ungefährlich ist, ist eine Stillpause nicht indiziert.

Das Angebot von Zusatzflüssigkeit und/oder Muttermilchersatzpräparaten (z. B.: 10–40 ml Dextrin-Maltose 10%) ist in folgenden medizinischen Situationen von Bedeutung, um das Risiko einer Hyperbilirubinämie günstig zu beeinflussen¹⁵⁾:

- Frühgeborene in Wochenbettstationen.
- Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 2500 g oder > 4500 g.
- Untergewichtige Kinder (< 10. Perzentile).
- Weinen und Unruhe trotz vorangegangener wiederholter Brustmahlzeit (Durstzeichen).
- Hinweise für Dehydratation (Gewichtsverlust > 10%) oder anhaltende Gewichtsabnahme nach dem 4.–5. Lebenstag.

6. Empfehlungen für eine Verlegung in eine Neonatologie-Abteilung

Folgende Situationen bedürfen einer Verlegung auf eine neonatologische Abteilung zur weiteren Diagnostik und Therapie (intensivierte Fototherapie, Austauschtransfusion, und/oder intravenöse Immunglobulintherapie¹⁷⁾):

- Klinische Zeichen, welche verdächtig sind für einen pathologisch bedingten Ikterus.
- Ikterus praecox.
- Bilirubinkonzentration nahe der unteren Austauschtransfusionsgrenze.
- Bilirubinanstiegsgeschwindigkeit von > 10 $\mu\text{mol/l}$ pro Stunde.
- Anämie (Hämatokrit < 45% oder Hämoglobinwert < 145 g/l).
- Weiterer Anstieg der Bilirubinkonzentration unter Fototherapie (Therapieversager).
- Eine pränatal bereits bekannte Blutgruppeninkompatibilität mit signifikantem Antikörpertiter und/oder intrauteriner Therapie sind eine Indikation zur Geburt im Perinatalzentrum. In diesen Situationen ist ein früher Einsatz von Immunglobulinen zu erwägen¹⁷⁾.

Verlegungen ikterischer Neugeborener in eine neonatologische Abteilung werden in der Regel durch den betreuenden Pädiater organisiert nach Absprache mit der aufnehmenden Klinik.

7. Erfassung von Bilirubinenzephalopathien in der Schweiz

In den letzten Jahren wird über eine Zunahme der Kinder mit Bilirubinenzephalopathie berichtet^{1)–3)}. Aus diesem Grund sollen künftig auch in der Schweiz Kinder mit einem Risiko für eine Bilirubinenzephalopathie erfasst werden. Der Swiss Paediatric Surveillance Unit soll jedes Kind, bei welchem ein Bilirubinwert oberhalb der maximalen Austauschgrenze dokumentiert wurde (Totalbilirubin > 430 $\mu\text{mol/l}$ bei gesunden Termingeborenen, > 370 $\mu\text{mol/l}$ bei Termingeborenen krank oder mit Hämolyse, und > 320 $\mu\text{mol/l}$ bei Frühgeborenen 35 und 36 SSW und Kinder < 2500 g) gemeldet werden. Bei diesen Kindern sind spezielle Entwicklungskontrollen indiziert.

Referenzen:

- 1) Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213–1217.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Kernicterus in full-term infants – United States, 1994–1998. *JAMA* 2001; 286: 299–300.
- 3) Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 396–403.
- 4) Deléze G, von Muralt G, Renevey F, Schubiger G. Empfehlungen zur Phototherapie, Schweizerische Neonatologiegruppe. *Schweiz Ärztezeitung* 1984; 65: 1939.
- 5) Mieth D, Schubiger G, Pilloud P, Moessinger A. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen in Gebärkliniken. Neue Empfehlungen der Schweizerischen Neonatologiegruppe. www.neonet.ch/recommendations/1993.
- 6) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr* 2004; 114: 297–316.
- 7) Marcinkowski M, Bühler C Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Hyperbilirubinämie – Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen. AWMF online / Leitlinie Neonatologie / Hyperbilirubinämie 2003.
- 8) Ives NK. Neonatal Jaundice. In: Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 4th Edition, pp 661–678.
- 9) Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969; 118: 454–458.
- 10) 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.
- 11) Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BWY, Wong RJ, Vreman HJ et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31–39.
- 12) Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol* 2002; 22: 341–347.
- 13) Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002060.
- 14) Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730–733.
- 15) Spalinger J, Schubiger G, Baerlocher K. Ernährung gesunder Neugeborener in den ersten Lebenstagen. *Paediatrica* 2003; 14: 24–25.
- 16) Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effects of breastfeeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837–843.
- 17) Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F6–F10.

Diese Empfehlungen wurden an den Versammlungen vom 25.10.2005 und 28.2.2006 der Schweizerischen Gesellschaft diskutiert und am 1.5.2006 vom Vorstand in Kraft gesetzt.