

**Leitlinie der
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin**

AWMF-Leitlinien-Register **Nr. 024/007** **Entwicklungsstufe:** **2k + IDA**

Hyperbilirubinämie des Neugeborenen - Diagnostik und Therapie

Einleitung

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 Spitzenwertes der Bilirubinkonzentration liegt bei 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,^{3,4} die einer chronischen Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus) bzw. eines Bilirubin-bedingten Todesfalls⁵⁻⁸ mit 10^{-5} bzw. 10^{-6} .

Der bei vielen Säugern zu beobachtende postnatale Anstieg der Bilirubinkonzentration, unabhängig vom Gestationsalter, lässt einen physiologischen Nutzen für das Neugeborene vermuten.⁹ 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 Bilirubin-Enzephalopathie ist gekennzeichnet durch Lethargie, Hypotonie und Trinkschwäche (Phase 1), schrilles Schreien, Retrocollis und Fieber (Phase 2), Stupor, Apnoen und Krampfanfälle (Phase 3).¹⁰ Das Vollbild der chronischen Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus) umfasst choreoathetische Zerebralparese, vertikale Blickparese, sensorineurale Hörstörung, evtl. Intelligenzminderung und Zahnschmelzdefekte.¹¹ Zu einer Bilirubin-Enzephalopathie kann es auch bei einem Ikterus ohne gleichzeitige Hämolyse kommen.^{5,6,8,12,13}

Werden Neugeborene mit Bilirubin-Serumspitzenwerten zwischen 25 und 30 mg/dl (430-510 μ M) prompt mit Phototherapie oder in Einzelfällen (< 5%) mit Austauschtransfusion behandelt, zeigen sie keine neurologischen Auffälligkeiten.¹⁴ Da die Hyperbilirubinämie ein vorübergehendes Problem darstellt (außer bei genetisch bedingter Defizienz der UDP-Glucuron[os]yltransferase, M. Crigler-Najjar Typ I) und mit Phototherapie fast immer gut zu behandeln ist,¹⁵ 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 aus den letzten fünfzehn Jahren findet sich auch im Nachhinein keine Erklärung dafür.^{5,6,8,12,13} 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 Kephalhämatomen).¹⁶⁻¹⁸ 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.^{4,17,19,20} Dies beinhaltet systematisch durchgeführte Bilirubinmessungen (transkutan oder blutig), Bewertung der Messwerte anhand der lebensalter-bezogenen Perzentilen^{21,22} 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 die durch rechtzeitig eingeleitete Therapie anhaltend geheilt werden kann. 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

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 (pränatal Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe einschließlich Rhesus-Faktor und Suche nach irregulären Antikörpern; bei Nachweis irregulärer Antikörper und wenn die mütterliche Blutgruppe Rhesus-negativ oder unbekannt ist, direkter Coombs-Test im Nabelschnurblut). Der Durchführung eines Coombs-Tests kommt insofern eine besondere Bedeutung zu, als bei einem *M. haemolyticus neonatorum* mit einem rascheren Bilirubinanstieg zu rechnen ist, mit der Gabe von intravenösem Immunglobulin eine zusätzliche therapeutische Option besteht und epidemiologische Untersuchungen auf eine erhöhte Bilirubinempfindlichkeit bei positivem Coombs-Test hinweisen.²³

Einem erheblichen Prozentsatz der erklärbaren schweren Hyperbilirubinämien liegt ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel zugrunde.¹⁶⁻¹⁸ Schwere Hyperbilirubinämien bei G6PD-Mangel treten typischerweise ohne sonstige Hämolysezeichen auf.²⁴ Die in Ländern wie Griechenland oder Israel favorisierte Bestimmung der G6PD-Aktivität im Nabelschnurblut^{25,26} wäre, falls die Mutter aus dem südöstlichen Mittelmeerraum, Afrika oder den südlichen Ländern Asiens stammt, wünschenswert,²⁶ 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 vaginal-operative Entbindung, ausschließliches Stillen oder männliches Geschlecht sind sehr unspezifisch und damit für den Einzelfall wenig brauchbar.¹⁷

Das Screening aller Neugeborener erfolgt sequenziell durch körperliche Untersuchung, transkutane Bilirubinbestimmung (TcB) und ggf. blutige Messung des Gesamt-Serum-Bilirubins (GSB). Therapieentscheidend ist das GSB, ohne Abzug eines evtl. mitgemessenen direkten Serumbilirubins. Die TcB-Messung ist wesentlich aussagekräftiger als eine visuelle Beurteilung²⁷ und erlaubt es, die Anzahl blutiger Messungen zu reduzieren.²⁸ Abweichungen zwischen TcB- und GSB-Messungen fallen bei Bilirubinwerten von 16 mg/dl und mehr ins Gewicht,²⁹ spätestens bei TcB-Werten ≥ 18 mg/dl (310 μ M) ist deshalb eine blutige GSB-Kontrolle obligat. Auch nasschemische Messmethoden weisen untereinander erhebliche Diskrepanzen auf.³⁰⁻³³ Nach einer Phototherapie können Folgebestimmungen nur blutig (GSB) erfolgen. 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, 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. Die Interpretation der Messwerte erfolgt nach Eintrag in das 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 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, insbesondere 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 wie ambulant erhobenen Werte (TcB und GSB) in ein fortlaufend geführtes Nomogramm einzutragen.³⁴ Ein Muster, das z.B. in das gelbe Untersuchungsheft eingelegt werden kann, findet sich im Anhang.

Tabelle 1: Diagnostisches Vorgehen

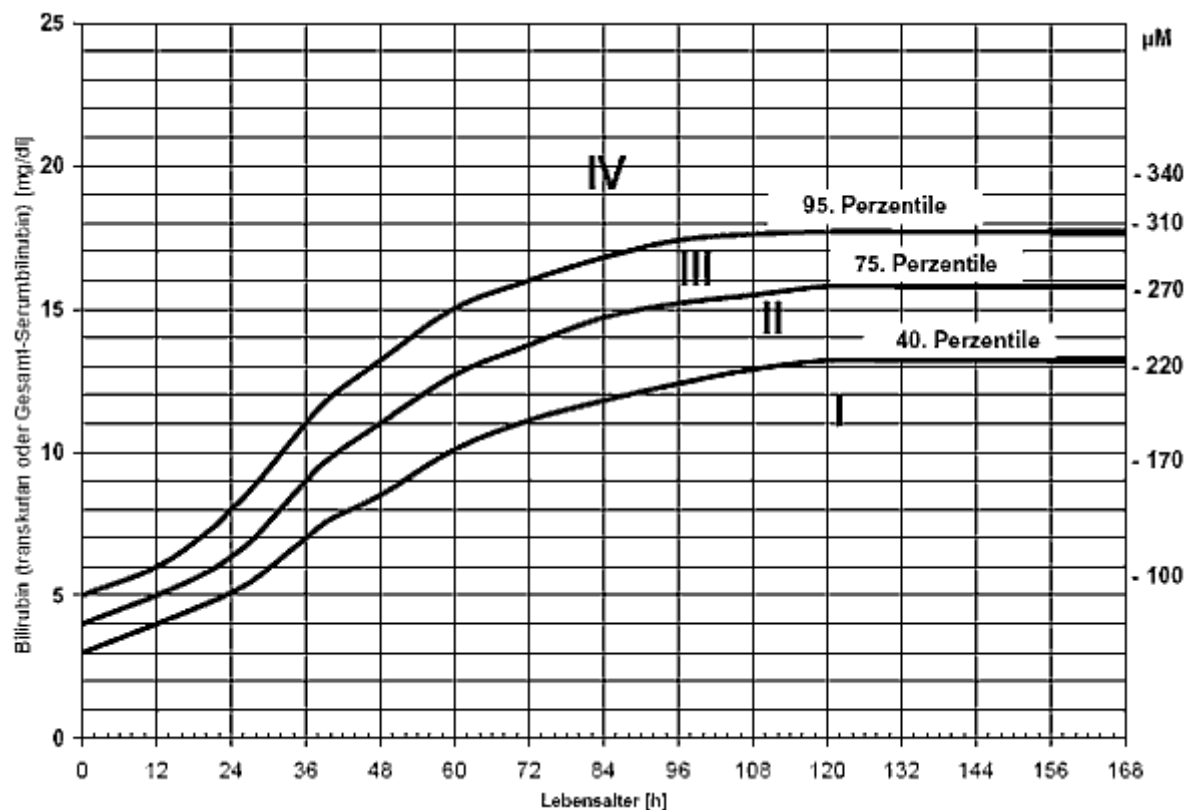
Klinische Situation	Diagnostisches Vorgehen
Ikterus in den ersten 24 h	Blutige Messung (GSB), ggf. weitere Abklärung (Gesamtblutbild mit Retikulozyten, Blutgruppe, Rhesusfaktor, Coombs-Test)

Ikterus jenseits der 24. Lebensstunde	Bestimmung des TcB, Beurteilung des Wertes im lebensalter-bezogenen Nomogramm
TcB/GSB über Phototherapiegrenze	GSB, direkter Coombs-Test (falls noch nicht erfolgt), ggf. Gesamtblutbild mit Retikulozyten, kindliche Blutgruppe.*
TcB über 95. Perzentile (Zone IV)	GSB, direkter Coombs-Test (falls noch nicht erfolgt), Wiederholung nach 12 h / 6 h**
TcB zwischen 75. und 90. Perzentile (Zone III)	Wiederholung der Messung nach 24 h / 12 h**
TcB zwischen 40. und 75. Perzentile (Zone II)	Kontrolltermin nach 48 h / 24 h** 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**

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

Nomogramm mit altersbezogenen Bilirubinkonzentrationen (TcB oder GSB)

bei reifen Neugeborenen zur Risikoabschätzung für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie.²¹



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.³⁵ Einem verstärkten Serumbilirubinanstieg infolge Dehydratation ist durch optimales Stillmanagement (in seltenen Fällen Zufüttern von Formula),³⁶ nicht jedoch durch Tee-, Glukose- und Wassergabe entgegenzuwirken (Evidenzlevel III).^{16,35,37} Gestillte Neugeborene haben im Durchschnitt 1 bis 2 mg/dl höhere maximale Bilirubinspiegel als Formlula-ernährte Kinder (Evidenzlevel III).³⁸ Bei gestillten Kindern können durch die zusätzliche Gaben von kleinen Mengen Formula (6 x 5 ml) die Serumbilirubinwerte auf das Niveau von formula-ernährten Kindern gesenkt werden (Evidenzlevel Ib).³⁶

2. 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).^{15,39-42}

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 μ M).
- Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 38 Wochen gilt: Phototherapiegrenze (mg/dl) = aktuelles Gestationsalter (in 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 μ M) 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 regulären Ganzkörperphototherapie liegen.
- Die untere Therapiegrenze beträgt 5 mg/dl (85 μ M).

Mit diesem Algorithmus wird der höheren Bilirubinempfindlichkeit von Frühgeborenen⁴³ und bei Patienten mit positivem Coombs-Test²³ Rechnung getragen, die zum Teil auf der Abnahme der Albuminbindungskapazität für Bilirubin mit abnehmendem Gestationsalter beruht.⁴⁴ Die Grenzwerte für den Beginn einer Phototherapie sind deshalb bei Frühgeborenen niedriger anzusetzen als bei reifen Neugeborenen.⁴⁵ Eine Rationale mit hoher Evidenzstärke, um wie viel die Schwellen abgesenkt werden sollten, gibt es aber nicht. Schwere athetoide Zerebralpareesen ohne vorangegangene akute Bilirubinenzephalopathie wurden bei Frühgeborenen mit mäßig erhöhten Bilirubinsерumwerten beobachtet.⁴⁶ 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.⁴⁷

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 μ W/ cm^2 pro nm. Dies wird am besten mit speziellen blau fluoreszierenden Leuchtstoffröhren⁴⁸ oder mit speziellen, blaues Licht emittierenden Dioden (LED) erreicht.^{49, 50} 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.⁵¹ 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.^{52,53}

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.⁵⁴ Niedriger angesetzte Phototherapiegrenzen führen zu häufigeren Blutentnahmen zur Kontrolle des Bilirubinwertes.⁵⁵ Phototherapie kann zu Temperaturerhöhung und insensiblen Wasserverlust führen. Reife, ansonsten gesunde Neugeborene mit normalem Trinkverhalten bedürfen für gewöhnlich unter der Phototherapie keiner zusätzlichen intravenösen Flüssigkeitszufuhr.¹⁵ Epidemiologische Untersuchungen aus Schweden beschreiben eine statistische Assoziation zwischen Phototherapie und späterer akuter myeloischer Leukämie.⁵⁶

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. Damit lässt sich die Rate an Austauschtransfusionen möglicherweise senken (Evidenzlevel Ia).⁵⁷ 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.^{58,59} Aufgrund der unzureichenden Studienlage sollte der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen Einzelfällen vorbehalten bleiben.

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)], 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 rechnen¹⁴ (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 Austauschtransfusion ist in der Regel auch indiziert bei Neugeborenen mit Zeichen einer fortschreitenden akuten Bilirubinenzephalopathie¹⁰ 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,⁶⁰ insbesondere bei kranken Neugeborenen und Frühgeborenen⁶¹ (Evidenzlevel III) und wird deshalb bei Frühgeborenen unter 1500g kaum angewandt.⁶² Die Wirksamkeit eines Blutaustausches vermindert sich bei Verwendung von Blut mit G6PD-Mangel,⁶³ nach dem 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 (eine zentrale Hypothyreose wird durch das U2-Stoffwechselscreening nicht ausgeschlossen) und des direkten Bilirubins (zum Ausschluss einer Cholestase, z.B. infolge Gallengangsatresie) erforderlich.^{39,64}

'Evidenz'

Der Großteil dieser Empfehlungen basiert auf der retrospektiven Analyse von Fallserien ('Evidenz'level III), die genannten Grenzwerte für Kontrolluntersuchungen, Phototherapie oder Austauschtransfusionen entsprechen einem Expertenkonsens ('Evidenz'level 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

Anhang

Name:

Geburtsdatum und -zeit:

Gestationsalter::

Geburtsgewicht:

Blutgruppe Mutter:

Blutgruppe Kind:

G6PD-Mangel:

Direkter Coombs-Test:

Nächste Messungen (ambulant)

Wann:

Wo:

TcB über 95. Perzentile

GSB, Wiederholung der Messung nach 12 h / 6 h*

TcB über 75. Perzentile

Wiederholung der Messung nach 24 h / 12 h*

TcB über 40. Perzentile

Kontrolltermin nach 48 h / 24 h*

TcB unter 40. Perzentile

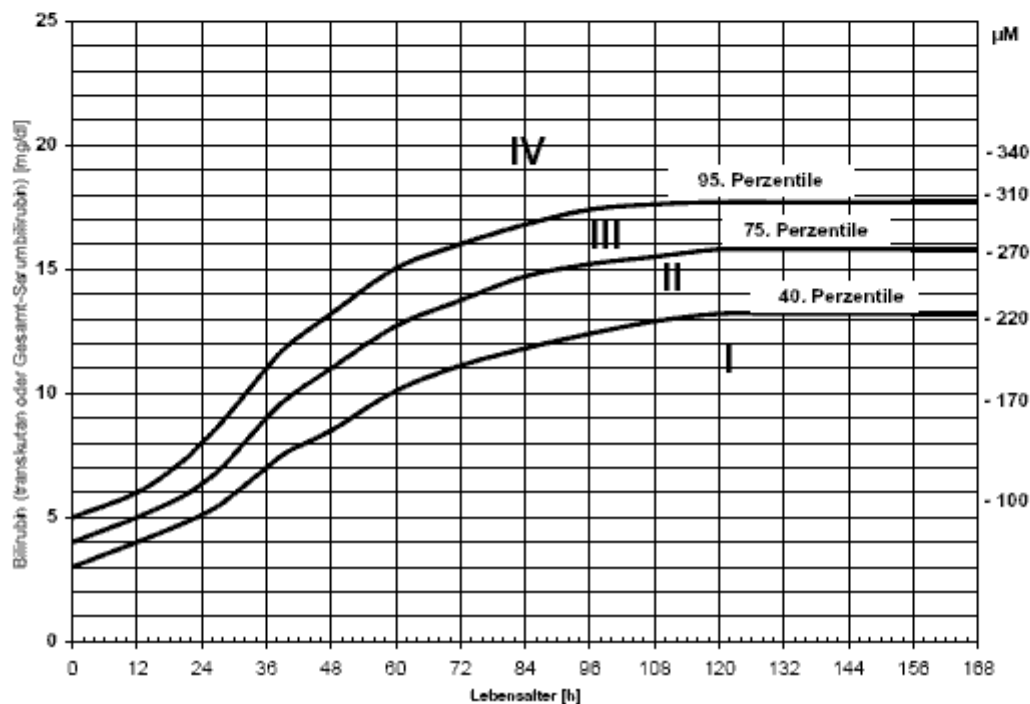
Kontrolltermin nach 72 h / 48 h*

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

Biliubinkonzentration – zeitgenaue Einträge:

X Transkutan (TcB),

o Gesamtbiliubin (GSB), blutig gemessen



Literatur

1. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-203.
2. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117:e855-62.
3. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-7.
4. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004;24:650-62.
5. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005;94:59-64.
6. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-90.
7. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyper-bilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F342-6.
8. ESPED-Jahresbericht. 2005. esped.uni-duesseldorf.de (externer Link)
9. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2007;53:69-71.
10. Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961;28:870-6.
11. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005;25:54-9.
12. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96:730-3.
13. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
14. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
15. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
16. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107:E41.
17. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005;90:415-21.
18. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* 2008;153:234-40.
19. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 2008;121:e170-9.
20. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:113-9.
21. 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.
22. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006;117:1169-73.
23. Kuzniewicz M, Newman TB. Interaction of hemolysis and hyperbilirubinemia on neurodevelopmental outcomes in the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 2009;123:1045-50.
24. Kaplan M, Hammerman C. Neonatal hyperbilirubinemia: don't let glucose-6-phosphate dehydro-genase deficiency off the hook. *Pediatrics* 2008;122:216-7.
25. Kaplan M, Hoyer JD, Herschel M, Hammerman C, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in term and near-term, male African American neonates. *Clin Chim Acta* 2005;355:113-7.
26. Kaplan M, Hammerman C. The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *J Perinatol* 2009;29 Suppl 1:S46-52.
27. De Luca D, Zecca E, Zuppa AA, Romagnoli C. The joint use of human and electronic eye: visual assessment of jaundice and transcutaneous bilirubinometry. *Turk J Pediatr* 2008;50:456-61.
28. De Luca D, Zecca E, de Turrís P, Barbato G, Marras M, Romagnoli C. Using BiliCheck for preterm neonates in a sub-intensive unit: diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 2007;83:313-7.
29. Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. *Clin Biochem* 2009;42:143-9.
30. Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996;42:869-73.
31. McDonagh AF. Ex uno plures: the concealed complexity of bilirubin species in neonatal blood samples. *Pediatrics* 2006;118:1185-7.
32. Kirk JM. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. *Ann Clin Biochem* 2008;45:452-62.
33. Karon BS, Teske A, Santrach PJ, Cook WJ. Evaluation of the BiliChek noninvasive bilirubin analyzer for prediction of serum bilirubin and risk of hyperbilirubinemia. *Am J Clin Pathol* 2008;130:976-82.
34. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:669-72.
35. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in fullterm neonates. *Pediatrics* 1990;86:171-5.
36. Gourley GR, Li Z, Kremer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 2005;116:385-91.
37. 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;107:1075-80.
38. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-43.
39. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
40. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab 35 0/7 Schwangerschaftswochen. *Paediatrica* 2006;17:26-9.
41. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (5 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health* 2007;12:401-7.
42. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-97.
43. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:773-9.
44. Bender GJ, Cashore WJ, Oh W. Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infants born at less than 1300 grams. *Pediatrics* 2007;120:1067-73.
45. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F459-63.
46. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e1052-8.
47. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 2008;359:1885-96.
48. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990;17:467-81.
49. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000;136:771-4.
50. Maisels MJ, Kring EA, DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J Perinatol* 2007;27:565-7.
51. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002060.
52. Eggert P, Stick C, Schroder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr* 1984;142:58-61.
53. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight new-borns. *Pediatrics* 1992;90:674-7.
54. Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. *Pediatrics* 1989;84:773-8.
55. Marcinkowski M, Versmold H. Leitlinie zur Hyperbilirubinämie - Phototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen. *PerinatalMedizin* 1997;9:81-4.
56. Cnattingius S, Zack M, Ekbohm A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:441-5.
57. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003313.
58. Merlob P, Litmanovitch I, Mor N, Litwin A, Wielunsky E. Necrotizing enterocolitis after intravenous immunoglobulin treatment for neonatal isoimmune

- thrombocytopenia. Eur J Pediatr 1990;149:432-3.
59. Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. Acta Paediatr 2009;98:1214-7.
 60. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004;114:e130-53.
 61. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics 1997;99:E7.
 62. Maisels MJ. Phototherapy--traditional and nontraditional. J Perinatol 2001;21 Suppl 1:S93-7.
 63. Samanta S, Kumar P, Kishore SS, Garewal G, Narang A. Donor blood glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency reduces the efficacy of exchange transfusion in neonatal hyper-bilirubinemia. Pediatrics 2009;123:e96-e100.
 64. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. J Med Screen 2003;10:112-6.

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 Internet-basierter Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern (vom GNPI-Vorstand organisiert)
2009 Die 3. Fassung wurde erarbeitet von Monika Berns und Christoph Bühler und mit der DGKJ in 3 Runden einer Delphi-Konferenz (29 Teilnehmer, einberufen vom Vorstand der GNPI) konsentiert (19 von 19 abgegebenen Voten stimmten zu). Formulierungsvorschläge von Vertretern der DGPM und DGGG wurden berücksichtigt und die vorliegende Fassung vom Vorstand der GNPI am 17. 6. 2010 verabschiedet.

Erstellungsdatum:

11/1996

Letzte Überarbeitung:

03/2010

Nächste Überprüfung geplant:

03/2015

Zurück zum [Index Leitlinien der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin](#)

Zurück zum [Index Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 03/2010

© **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin u.a.**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 05.07.2010; 10:17:32