

13 Hämatologie

13.1 Icterus neonatorum

Genzel

Grundlagen

- ▶ **Bilirubineinheiten:** 1 mg/dl Δ 17,1 $\mu\text{mol/l}$.
- ▶ Laborchemisch werden **verschiedene Fraktionen** gemessen:
 - *GSB*: Gesamtbilirubin.
 - *Bu*: Unkonjugiertes Bilirubin.
 - *Bc*: Konjugiertes Bilirubin (an Glukuronsäure gebunden).
 - *δ -Bilirubin*: An Albumin kovalent gebundenes Bilirubin.
 - **Direktes Bilirubin**: Summe von di- und monokonjugiertem Bilirubin + δ -Bilirubin.
 - **Indirektes Bilirubin**: Gesamtbilirubin – direktes Bilirubin.
 - Schema der Bilirubinfraktionen s. Abb. 13.1.
- ▶ **Definitionen:**
 - **Physiologischer Icterus**: Beginn am 2.–3. Lebenstag, Dauer maximal 8 Tage. 95. Perzentile bis 17 mg/dl bei reifen Neugeborenen.
 - **Pathologischer Icterus**:
 - Bilirubin im Nabelschnurblut > 6 mg/dl (100 $\mu\text{mol/l}$).
 - *Icterus praecox* in den ersten 36 Lebensstunden > 12 mg/dl (200 $\mu\text{mol/l}$).
 - *Icterus gravis* mit Gesamtbilirubin > 20 mg/dl (340 $\mu\text{mol/l}$).
 - Konjugiertes Bilirubin > 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/l}$) oder > 15 % des Gesamtbilirubins während der ersten 2 Lebenswochen, danach > 0,5 mg/dl (8,5 $\mu\text{mol/l}$).
 - *Icterus prolongatus* nach der 2. Lebenswoche (> 14 Tage).
- ▶ **Komplikationen:**
 - *Bilirubinenzephalopathie bei hohem unkonjugiertem Bilirubin*.
 - Akute Bilirubinenzephalopathie: Klinische Zeichen aufgrund der zentralnervösen Toxizität des Bilirubin in den Basalganglien und diversen Hirnstammkerne in den ersten Wochen nach Geburt:
 - *Frühe Phase*: Lethargie, Trunkschwäche.
 - *Intermediäre Phase*: Mäßiger Stupor, Irritabilität und Hypertonie. Fieber und schrilles Schreien, das mit Schlaflosigkeit und Hypotonie wechselt. Die Hypertonie manifestiert sich als Überstrecken des Halses (Retrocollis) und des Rückens (Opisthotonus). In dieser Phase kann eine Austauschtransfusion evtl. helfen (Einzelberichte).
 - *Fortgeschrittene Phase*: Zentralnervöse Schädigung vermutlich irreversibel. Schwerer Retrocollis und Opisthotonus, schrilles Schreien, kein Trinkvermögen, Apnoen, Fieber, tiefer Stupor, Koma, gelegentlich Krampfanfälle und Tod.
 - *Kernikterus* (permanente Schädigung) mit zerebralen Bewegungsstörungen (vor allem Dystonie und Athetose), mentaler Retardierung, Schwerhörigkeit, Apnoen und Zahnschmelzdefekten der bleibenden Zähne.
 - *Cholestase und Leberzirrhose* bei hohem konjugiertem Bilirubin.

$$[\text{TB}] = [\text{Bu}] + [\text{monoconj Bili}] + [\text{diconj Bili}] + [\delta\text{-Bili}]$$

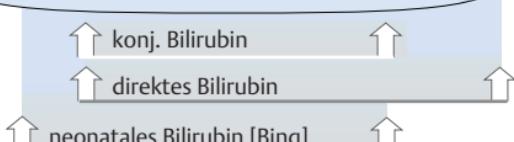


Abb. 13.1 • Schema der Bilirubinfraktionen.

Methoden zur Bilirubinmessung

► **Klinisch (Kolorit):** Ab ca. 5 mg/dl (85 µmol/l) mit Schwankungsbreite von 3 – 12 mg/dl ist ein Ikterus sichtbar. Die visuelle Beurteilung ist sehr unsicher und daher erfolgt das Screening auf Hyperbilirubinämie durch die transkutane Bilirubinbestimmung (s. u.). Auch gesunde, reife Neugeborene ohne erkennbare Risikofaktoren können einen Kern-ikterus und/oder Hörstörungen entwickeln (z. B. bei G6PDH-Mangel). Daher sollte spätestens bei der Abnahme des Stoffwechselseerings eine transkutane und/oder GSB-Bestimmung erfolgen.

► **Beachte:** Die Gefahr, dass eine therapierelevante Hyperbilirubinämie übersehen wird, besteht besonders bei einer ambulanten Geburt bzw. Entlassung vor dem 3. Lebenstag. Eine Vorstellung bei einem Kinderarzt innerhalb der nächsten 2 (max. 3) Tage und eine standardisierte Informationsvermittlung (siehe Beiblatt der AWMF-Leitlinie) sind deshalb besonders wichtig.

► **Transkutane Bilirubinbestimmung (TcB):**

- Die Abweichung zwischen TcB und GSB spielt bis zu 16 mg/dL (274 µmol/L) keine Rolle.
- Messung über der Stirn oder dem Sternum durchführen (nicht bei Stauungszyanose).
- Therapeutische Konsequenzen nur nach dem Serumbilirubin treffen. Eine laborchemische Kontrolle sollte z. B. erfolgen:
 - spätestens bei $TcB \geq 18 \text{ mg/dL}$ (310 µmol/L).
 - immer bei Icterus praecox (< 24 Lebensstunden).
 - nach Fototherapie.
 - nach der 1. Lebenswoche zum Ausschluss einer Cholestase.

► **Beachte:** tcB-Werte sind nicht standardisiert, es gibt Unterschiede zwischen verschiedenen Geräten. Deshalb sollten für jedes einzelne Gerät die Grenzwerte von tcB individuell ermittelt werden.

► **Laborchemische Methode:**

- Die Bilirubinfaktionen (TB, Bu, Bc) werden in vielen Kliniken mit Hilfe der Reflexionsspektrometrie (Kodak Ektachem) bestimmt.
- Die routine- und notfallmäßige Bestimmung von konjugiertem (Bc) und unkonjugiertem (Bu) Bilirubin ist zwingend an vielerorts nicht verfügbare „trockenchemische“ Analysensysteme gebunden. Im Regelfall erfolgt daher die Bestimmung des Gesamtbilirubins (TB) mit einem Diazo-Reagenz unter Zusatz eines Akzelerators und die Bestimmung des direkten Bilirubins (D-Bil) ohne Akzelerator. Das indirekte Bilirubin ergibt sich als Differenz aus den beiden.
- Die Bestimmung des sog. „Neonatalen Bilirubins“ ist zwar sehr einfach, wenig aufwendig und aus Vollblut möglich, aber störanfällig. Die Indikation zur Austauschtransfusion darf nicht alleine auf der Basis dieses „Neonatalen Bilirubins“ gestellt werden.
- Das TB aus Gascheckgeräten stimmt bis zu einer Konzentration von 15 mg/dl (250 µmol/l) sehr gut mit laborchemischen Bestimmungen überein und ist wegen des geringen Probenvolumens zum „Screening“ ikterischer Kinder geeignet.

► **Merke:** Austauschtransfusionen nur nach Bilirubin-Bestimmung mit Diazo-Reaktion.

► **Beachte:** Eine Cholestase kann mit dem „neonatalem Bilirubin“ nicht erfasst und beurteilt werden.

Diagnostik

► **Minimaldiagnostik:**

- Blutgruppen bei Kind und Mutter einschließlich Rhesus-Faktors.
- Direkter Coombs-Test und Gesamteiweiß bzw. Albumin beim Kind.
- Blutbild mit Retikulozyten.

13.1 Icterus neonatorum

- Familienanamnese bzw. Herkunft (z.B. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase [G6PD]-Mangel). LDH Bestimmung.
- Prüfen, ob TSH-Screening durchgeführt und bestätigt ist. Andernfalls TSH, fT₄, T₃ bestimmen.
- Untersuchung: Hämatome, Kephalhämatom usw.?
- **Beachte:** Bei Infektionsverdacht Urinstatus nicht vergessen.

► Erweiterte Diagnostik:

- Siehe Abb. 13.2 und Leitlinien der GNPI (s.u.) auf der AWMF-Homepage (www.leitlinien.net).
- *Icterus praecox*: An Hämolyse denken und dementsprechend abklären (Blutgruppenunverträglichkeit; G6PDH-Mangel).
- *Icterus prolongatus*: V.a. Stoffwechseldefekt (S.353).
- *Cholestase*: Konjugiertes Bilirubin beträgt mindestens 10 % des Gesamtbilirubins bei 2 Messungen oder ist > 2 mg/dl.

Kritische Bewertung einer Hyperbilirubinämie

- Bei gesunden Neugeborenen ohne pathologische Hämolyse sind die Unterteilung in einen physiologischen und einen pathologischen Ikterus und damit Fototherapie und Austauschgrenzen seit langem in Diskussion. Die Situation hat sich vereinfacht, da es die Leitlinie der GNPI (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin) gibt (www.leitlinien.net → AWMF-Leitlinie Nr. 024/007 www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-007l_S_2k_Hyperbilirubinaemie_des_Neugeborenen.pdf), die sich engstens an die Empfehlungen (Konsens) der American Academy of Pediatrics anlehnen. Die Empfehlungen beziehen sich immer auf Gesamtbilirubinwerte (GSB).
- Es spricht vieles dafür, dass diese Grenzen auch auf Frühgeborene ≥ 35 . SSW, ≥ 2000 g übertragen werden können, auch wenn eine ABO-Inkompatibilität vorliegt.
- Erhöhtes Risiko eines Kernikterus besteht aber bei:
 - Hämolyse infolge Blutgruppeninkompatibilität, G6PD-Defizienz.
 - Hypoxie, Azidose, Hypalbuminämie, Hypoglykämie, Hypothermie, Sepsis.
 - Medikamenten, die Bilirubin aus der Eiweißbindung verdrängen (z.B. Ceftriaxon, Digoxin, Furosemid, Valium, Theophyllin, Koffein, Ibuprofen!).
 - G6PDH-Mangel oder Crigler-Najjar-Syndrom.
- Die Datenlage bei Frühgeborenen < 35 . SSW ist noch unklarer. Für sie gibt es in der Literatur wenige Daten zur Toxizität von Bilirubin. Trotzdem müssen für diese Kinder – bei aller Unsicherheit der Datenlage – Hinweise zur Behandlungsstrategie gegeben werden. Nur so sind die folgenden Angaben zu verstehen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei Frühgeborenen < 1000 g eine Fototherapiegrenze von 7 statt 10 mg/dl das Risiko neurologischer Schäden reduziert.
- Die niedrigeren Austauschgrenzen in den ersten Lebenstagen beziehen sich auf einen auf spätere Tage projizierten Anstieg des Bilirubins bei einer schweren Hämolyse.
- Bei der Indikation zum Austausch sollten die Möglichkeiten und Zeitbeschränkungen des Labors und des Blutdepots in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei Hämolyse sollte die Indikation zur Fototherapie großzügig gestellt werden.

Therapie

► Gesunde, reife Neugeborene:

- Negativer Coombs-Test, keine Blutgruppenkonstellation:
 - Serumkontrolle bei schnell ansteigenden tcB-Werten, s. Abb. 13.3.
 - Bei signifikanter Hyperbilirubinämie: Coombs-Test wiederholen.
 - Evtl. weitere Diagnostik (Abb. 13.2).
 - Fototherapie bei Serumbilirubinwerten entsprechend der AWMF-Leitlinie bei unkomplizierten Fällen (Gestationsalter $\geq 38+0$ Wochen, kein Hämolysehinweis):

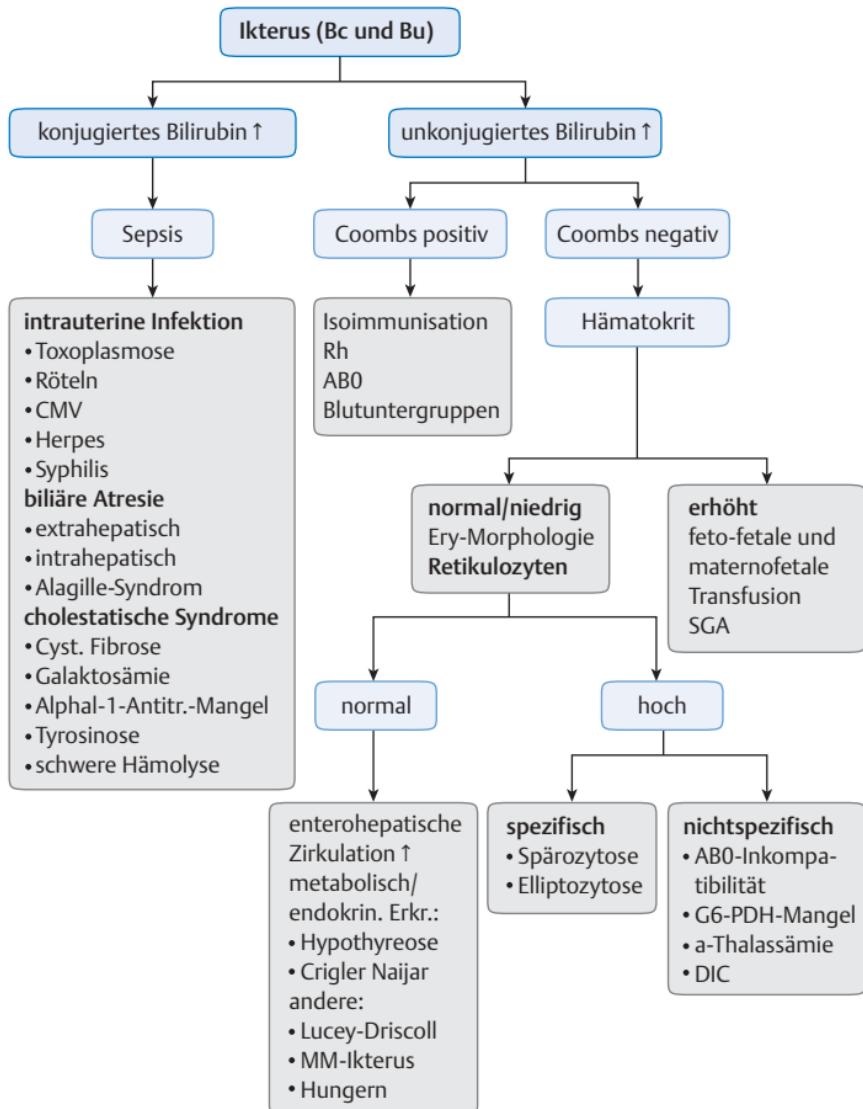


Abb. 13.2 • Diagnostisches Vorgehen bei Hyperbilirubinämie. Eine Hyperbilirubinämie ist selten das erste oder alleinige Symptom einer Allgemeinerkrankung, sodass in den meisten Fällen diese Laborparameter nicht erforderlich sind (Klinik, Anamnese!).

- Alter \geq 72 h: 20 mg/dl (340 μ M).
- Alter < 72 h: minus 2 mg/dl (35 μ M) pro Tag.
- Gestationsalter < 38 Wo: Fototherapiegrenze (mg/dl) = akt. Gestationsalter (in Wochen) – 20.
- Für den Beginn einer Fototherapie 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 Ganzkörperfototherapie liegen.
- Die untere Therapiegrenze beträgt 5 mg/dl (85 μ M).

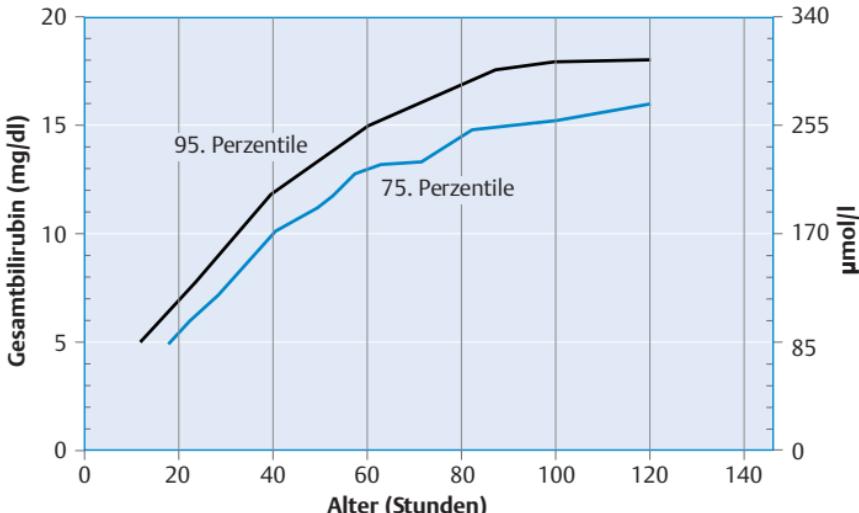


Abb. 13.3 • Liegt der gemessene Bilirubinwert über der lebensalterbezogenen 75. Perzentile, ist eine erneute Evaluation spätestens innerhalb von 48 h erforderlich, bei pos. Coombs-Test ggf. früher. Liegt der gemessene Bilirubinwert über der lebensalterbezogenen 95. Perzentile, sollte dies bereits innerhalb von 24 h erfolgen. Routinemäßige Bilirubinmessungen können unblutig transkutan mit einem Multispektralgerät erfolgen. (AWMF-Leitlinie Register Nr. 024/007)

- **Positiver Coombs-Test und/oder Blutgruppenkonstellation, Rhesus-Inkompatibilität:**
 - ➡ **Cave:** „Falsch“ positiver Coombs-Test durch Anti-D-Prophylaxe in der 28. SSW.
 - Bis zur 12. Lebensstunde sofortige Austauschtransfusion bei: Nabelschnurbilirubin > 6 mg/dl (100 µmol/l), Nabelschnurhämoglobin < 10 mg/dl (200 µmol/l) oder Hämatokrit < 30 %, postnataler Bilirubinanstieg > 0,5 mg/dl (8,5 µmol/l) pro h in 4 – 6 h.
 - 12. – 24. Lebensstunde: Fototherapie bei 10–14 mg/dL (170–205 µmol/L). Austausch, falls Bilirubin trotz Fototherapie > 17 – 23 mg/dl (300 – 400 µmol/l).
 - **Immunglobulin** 500 – 1000 mg/kg KG über 2 h bei pos. Coombs Test kann nach 12 h wiederholt werden [E2]. Es sind mehrere Fälle von NEC bei reifen bzw. fast reifen NG beschrieben worden.
 - ≥ 24 Lebensstunden: Vorgehen siehe gesunde reife Neugeborene (S. 320).
- **Muttermilchikterus:**
 - „Early onset“: Bei ungenügendem Anlegen und Glukose-Zufütterung.
 - „Late onset“: Bei hohen Bilirubinwerten: 24 – 48 h Muttermilch abpumpen und das Kind mit Milchnahrung füttern. Am 3. Tag sollte das Bilirubin deutlich abgefallen sein, d. h. weiter stillen. Unbedingt Mutter im Stillen bestärken. Gallengangatresie ausschließen (konjugiertes Bilirubin erhöht)!

➡ **Beachte:** „Muttermilchikterus“ ist eine Ausschlussdiagnose.

► Kranke Neu- und Frühgeborene:

- Erhöhtes Risiko bei gestörter Blut-Hirn-Schranke z. B. Azidose mit pH < 7,25, Hypothermie, Gesamteiweiß < 5,0 g/dl und neurologisch auffälligem Kind.
- Genaue Grenzwerte sind nicht bekannt, alle Grenzwerte sind rein empirisch.
- **Fototherapie-Indikation** nach obigem Algorithmus.
- **Austauschgrenzen** für Frühgeborene sind noch umstrittener als bei reifen Kindern. Falls trotz Fototherapie mit blauer Lampe und intensivierter Fototherapie (s. u.) das Bilirubin weiter schnell ansteigt, sollte bei 10 mg/dL > Fototherapiegrenze individuell (nach Abwägen der Risiken eines Blautauschs gegen die Risiken eines Kernikterus) entschieden werden.

Praktisches Vorgehen

- ▶ **Fototherapie** (möglichst „blaue“ Lampe mit Wellenlänge 460 nm)
 - Abstand Lampe zu Kind möglichst gering (siehe Gebrauchsanweisung).
 - Möglichst große Oberfläche bestrahlen (kleine bzw. spezielle Windel!).
 - Augen abdecken (RTM Eye Shields mit Klettverschluss führen zu einer sicheren Abdeckung).
 - Abwechselnd alle 3 – 4 h Bauch und Rücken bestrahlen (maximal 12 h). Das Bilirubin kann so in die nicht bestrahlte Körperoberfläche nachdiffundieren. Ist eine abwechselnde Lagerung nicht möglich (z. B. Frühgeborene), sollte nach 4 h Bestrahlung jeweils 3 – 4 h Pause folgen.
- ▶ **Intensivierte Fototherapie:**
 - Beidseitig bestrahlen mit „Bilirubin-Matte“, z. B. Biliblanket Plus (Ohmeda) von unten, Lampe von oben.
 - Inkubator (aber nicht Lampe) mit Alufolie umkleiden, um Streulicht zu reflektieren.
 - Erhöhten Flüssigkeitsbedarf (+ 20 ml/kg KG) bei Früh- und Neugeborenen der Intensivstation berücksichtigen, besser auf eine konstante Inkubatortemperatur achten.
- ▶ **Eiweißsubstitution:**
 - Nur bei Hypoproteinämie mit Serum (z. B. Biseko).

▣ **Cave:** Viele Humanalbuminpräparate sind kontraindiziert, da die verwendeten Stabilisatoren bzw. die Alkoholfaktionierung die Bindungskapazität des Albumins und die Bindungskonstanten des Albumin-Bilirubin-Komplexes beeinflussen.

 - Biseko entspricht in seiner Zusammensetzung Serum ohne Gerinnungsfaktoren mit 5 % Albumin, enthält jedoch keinen Stabilisator.
- ▶ **Phenobarbital:**
 - Sehr fraglich! Indiziert bei Icterus prolongatus (Wirkung nicht vor 3 Tagen).
 - Dosierung: 5 mg/kg KG/Tag (ggf. Mutter präpartal 100 mg/Tag).
- ▶ **Durchführung der Austauschtransfusion:** Bei GSB-Wert 5 mg/dL (85 µM) > obiger Fototherapiegrenze umgehend intensive Fototherapie und Verlegung in eine Kinderklinik mit der Möglichkeit zur Austauschtransfusion (S. 60). Bei konsequenter Therapie ist bei GSB zwischen 25 und 30 mg/dL (428–513 µmol/L) ein Kernikterus unwahrscheinlich. Wenn das GSB nicht innerhalb von 4–6 h abfällt, bei Bilirubinwerten 10 mg/dL (170 µM) > obiger Fototherapiegrenzen und/oder wenn Zeichen einer fortschreitenden akuten Bilirubinenzephalopathie auftreten, sollte eine Austauschtransfusion in die Wege geleitet werden. Die Austauschtransfusion ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden, insbesondere bei kranken Neu- und Frühgeborenen. Blut mit G6PD-Mangel vermindert die Wirksamkeit eines Blautaus tauschs (von den meisten Blutbanken nicht untersucht).
- ▶ **Wenn Eltern kommen:**
 - Fototherapie unterbrechen, Augenverbände abnehmen.
 - Die Kinder sollen gestillt werden (2-stündliches Stillen bzw. Nahrung). Die Verminderung der enterohepatischen Rezirkulation durch Absetzen von Stuhl ist besser als mit reiner oraler Glukosezufuhr!

Kontraindikation für Fototherapie

- ▶ Eine kongenitale erythropoetische Porphyrie bzw. eine Porphyrie in der Familienanamnese ist eine absolute Kontraindikation. Schwere Blasenbildung und Fotosensitivität.
- ▶ Gabe fotosensibilisierender Medikamente (z. B. Hydrochlorothiazid, Amiodaron)

13.2 Blutgruppeninkompatibilitäten

Nebenwirkungen

- ▶ **Bronze-Baby-Syndrom bei Fototherapie von Kindern mit Cholestase.**
 - Dunkle graubraune Verfärbung der Haut, des Serums und des Urins unbekannter Pathogenese.
 - Vermutlich Akkumulation von Porphyrinen.
 - Dies ist keine Kontraindikation zur Fototherapie, verringert aber die Effektivität.
 - Direktes Bilirubin sollte nicht vom Gesamtbilirubin abgezogen werden, um Fototherapie festzulegen.
- ▶ Sehr selten Purpura und bullöse Hautveränderung.
- ▶ Erhöhter Flüssigkeitsverlust.
- ▶ Häufigere, durchfallartige Stühle.
- ▶ Fraglich: Gestörter DNA-Reparationsmechanismus und erhöhte Chromosomenbrüchigkeit.
- ▶ Oxidation der Fettsäuren mit evtl. toxischen Produkten: Fettinfusion abdecken bzw. vor Licht schützende Infusionsleitungen verwenden.
- ▶ Bräunung und Hautatrophie bei Crigler-Najjar-Syndrom und jahrelanger Fototherapie.

13.2 Blutgruppeninkompatibilitäten

Dame

Grundlagen

- ▶ **Pathomechanismus:** Diplazentare Übertragung von maternalen IgG-Antikörpern (nach Sensibilisierung durch Bluttransfusion, fetomaternaler Transfusion, Amnio- oder Cordozentese, Chorionzottenbiopsie, Abort oder Interruptio, intravenösem Drogenabusus) gegen nicht blutgruppengleiche, paternal vererbte Antigene auf den Erythrozyten des Fetus, mit nachfolgender Hämolyse (*M. haemolyticus fetalis et neonatorum*).
- ▶ **Häufigkeiten:** In Europa haben ca. 15 % der Bevölkerung kein D-Antigen, ca. 50 % sind heterozygot, 35 % homozygot. Daraus ergibt sich bei ca. 10 % der Schwangerschaften eine Konstellation von rh-negativer (dd) Mutter und Rh-positivem (D+) Fetus. Seit Einführung der Anti-D-Prophylaxe sind schwere Verläufe selten. Bei den übrigen Blutgruppeninkompatibilitäten spielen die Rhesus-Antigene C, c, E, e sowie andere Merkmale (Kell, Duffy) eine zunehmende, z.T. besondere Rolle. Da Kell-Antigene auch auf frühen megakaryozytären Vorläuferzellen exprimiert werden, liegt neben der Anämie oftmals eine Thrombozytopenie vor. Klinisch relevante Hämolyse in den ersten Lebenstagen werden am häufigsten durch ABO-Inkompatibilitäten verursacht.
- ▶ **Maternales Screening und prä- bzw. postpartal initiierte Prophylaxe s. Mutterschafts-Richtlinien (S. 117):**
 - Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D sowie Durchführung eines Antikörpersuchtests gegen die Antigene D, C, c, E, e, Kell, Fy und S zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Der Antikörpersuchtest (indirekter Anti-Humanglobulin-Test) ist mit einem postmenstruellen Gestationsalter von 23 – 26 Wochen zu wiederholen.
 - **Präpartale Prophylaxe:** Sind bei rh-neg. Schwangeren keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, soll in der 28.–30. Schwangerschaftswoche eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin i. m. injiziert werden, um eine präpartale Sensibilisierung zu verhindern.
 - Spezielle Indikationen (s. Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer) zur Rh-D-Prophylaxe (Anti-D-Immunglobin i. m.) bei rh-neg. Frauen innerhalb von 72 h:
 - nach Abort, Abruptio, Extrauterin-Gravidität, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelschnurpunktion, Blutung in der Schwangerschaft, Wendungsoperation, Ausräumung einer Blasenmole sowie bei Placenta praevia.

aus: Genzel-Boroviczény u.a., Checkliste Neonatologie (ISBN 9783132425552)

© 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

- nach Fehltransfusion von Rh-pos. (D+) Erythrozyten- (EK) oder Thrombozyten-Konzentrat (TK), obligat bei Frauen im gebärfähigen Alter (hier Anti-D-Immunglobin als i. v. Gabe empfohlen).
- **Postpartale Prophylaxe:** Anti-D-Immunglobin (i. m.) innerhalb von 72 h nach Geburt eines Rh-pos. Kindes (D+, aber auch falls D_{weak}).

► **Blutgruppenserologische Untersuchungen nach der Geburt:**

- Gemäß Mutterschutzrichtlinien ist bei jedem Kind einer rh-neg. Mutter unmittelbar nach der Geburt der Rh-Faktor D zu bestimmen und ein direkter Anti-Humanglobulin-Tests (direkter Coombs-Test) durchzuführen. Ist der Rh-Faktor positiv (D+) oder liegt D_{weak} vor, so ist aus derselben Blutprobe auch die Blutgruppe des Kindes zu bestimmen. Da die Isoagglutinine erst im Laufe der ersten Lebensmonate gebildet werden, können Isoagglutinine bei Neugeborenen meist nur unvollständig oder gar nicht nachgewiesen werden. Daher sind Blutgruppenbestimmungen bei Neugeborenen stets unter Vorbehalt zu betrachten. Durchführung des Coombs-Tests aus Nabelvenenblut bei jedem Kind.

► **Beachte:**

- Bei positivem direktem Coombs-Test sollte der ursächliche Antikörper umgehend identifiziert werden. Falls es sich nicht um Anti-A oder Anti-B handelt, muss das mütterliche Serum gegen andere Erythrozyten-Antigene oder die väterlichen Erythrozyten getestet werden.
- Nach pränataler Anti-D-Prophylaxe (z. B. Partobulin, Rhesonativ, Rhophylac) wird der Coombs-Test beim Kind positiv!

Rh-Inkompatibilität

► **Pränatal:** Basis-Informationen für das pränatale Konsil:

- Fetale Blutzellen können im ersten Trimester bei 3 %, im 2. Trimester bei 12 % und im 3. Trimester bei 45 % der Schwangeren im Blut nachgewiesen werden, sodass eine intrauterine Nabelschnurpunktion zur Bestimmung der fetalen Blutgruppe bei gegebener Risiko-Konstellation einer Schwangeren mit irregulären Antikörpern zurückhaltender als früher praktiziert wird.
- Das Risiko der Sensibilisierung einer rh-neg. Mutter durch Rh-pos. fetale Blutzellen ist von verschiedenen Faktoren abhängig und bei AB0-Kompatibilität höher. Ohne prä- und postnatale Anti-D-Prophylaxe beträgt es gesamt ca. 13 %. Nach Sensibilisierung verläuft bei jeder nachfolgenden Rh-pos. Schwangerschaft der *M. haemolyticus fetalis et neonatorum* ausgeprägter.
- Das pränatale Management wird durch die Kontrolle des maternalen Antikörpertiters und durch fetale Doppler-Sonografien der A. cerebri media (Flussbeschleunigung als Zeichen der fetalen Anämie) gesteuert. Bei hohem Titer bzw. sehr raschem Titer-Anstieg, fetaler Anämie oder fetalem Hydrops Indikation zur intrauterinen Transfusion (IUT) von Erythrozyten-Konzentrat über Nabelschnurpunktion. Nach einer IUT ist meist alle 7–14 Tage eine Folgetransfusion erforderlich. Es gibt keine Evidenz, dass eine ivIg-Behandlung der Mutter den Transfusionsbedarf beim Fetus senkt. Indikation zur Entbindung, wenn das kumulative Risiko für Komplikationen bei der Nabelschnurpunktion (Mortalitätsrisiko pro Punktion ca. 2 %) höher ist als für Komplikationen der Frühgeburtlichkeit.

► **Beachte:** Für intrauterine Transfusionen werden ausschließlich bestrahlte EK der Blutgruppe 0 (**cave:** Risiko der transfusionsassoziierten *Graft-versus-Host Disease*, ta-GvHD) verwendet, die nicht älter als 7 Tage sind. Diese Präparate dürfen das mit dem Antikörper der Mutter korrespondierende Antigen nicht tragen und in der serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) mit dem mütterlichen Serum nicht reagieren.

► **Postnatal variabler Verlauf:**

- Bei ca. 50 % der Neugeborenen mit positivem Coombs-Test infolge einer Rh-Inkompatibilität tritt nur eine milde Hämolyse auf (Bilirubin-Konzentration bei Ge-

13.2 Blutgruppeninkompatibilitäten

- burt <4 mg/dl, Hb-Wert >14 g/dl), die je nach Ausmaß der Hyperbilirubinämie eine Fototherapie erfordert, s. Kapitel Icterus neonatorum (S. 318).
- Beim immunologischen Hydrops intensivmedizinische Versorgung mit Notfall-Transfusion und meist nachfolgender Austauschtransfusion (AT), s. Kapitel Hydrops fetalis (S. 146).
 - Bestimmung der Erythroblasten- und Retikulozytenzahl zur Beurteilung der erythropoietischen Aktivität.
- ▣ **Cave:** Thrombozytopenie mit erhöhtem Blutungsrisiko (v. a. bei gestörter Leberfunktion) und/oder Leuko-/Neutropenie mit erhöhtem Infektionsrisiko, infolge einer Verdrängung der Zellreihen durch exzessiv stimulierte Erythropoiese. Ggf. Thrombozytentransfusion und Gabe von FFP.
- ▣ **Cave:** Nach ≥ 2 IUT ist eine relevante Suppression der Erythropoiese typisch.
- Aufgrund der Antikörper-Persistenz entwickelt sich für die ersten 12 Wochen nach der Geburt eine Spät-Anämisierung. Regelmäßige Blutbild-Kontrolle erforderlich; die Indikation zum Heimmonitoring nach IUT-Behandlung wird diskutiert. Nach IUT oder AT (Suppression der Erythropoiese) ist 2 – 4 Wochen nach der Geburt fast regelhaft eine EK-Transfusion erforderlich. Es gibt Einzelberichte über einen vermindernden Transfusionsbedarf während der Spät-Anämisierung durch Behandlung mit rekombinantem Erythropoietin (rHuEpo), s. Kapitel Anämie (S. 326).
- ▣ **Cave:** Eisenüberladung, insbesondere nach IUT-Behandlung. Bestimmung löslicher Transferrinrezeptor, Ferritin-Konzentration. Eine Eisen-Supplementation ist allenfalls in Einzelfällen etwa 6 – 12 Wochen nach der Geburt erforderlich.
- Langzeit-Aspekte: Bei schweren Verläufen mit IUT bei ca. 6 % sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerung, bei ca. 3 % dauerhafte schwere Störungen (Hörstörung/Taubheit, Zerebralparese).
- ▣ **Beachte:** Nach IUT werden ausschließlich bestrahlte Erythrozyten(EK)- und Thrombozyten-Konzentrate (**cave:** Risiko ta-GvHD) verwendet. Das EK darf zum Zeitpunkt der Bestrahlung maximal 14 Tage alt sein und ist danach nur noch 14 Tage haltbar, s. Kap. Bluttransfusion und Blutprodukte (S. 335).
- Für Austauschtransfusionen werden möglichst frische, nicht länger als sieben Tage gelagerte, bestrahlte EK (**cave:** Risiko ta-GvHD) verwendet.

ABO-Inkompatibilität

- **Pränatal:** Basis-Informationen für das pränatale Konsil:
- Inkompatibilität durch maternale Anti-A- oder Anti-B-Antikörper gegen fetale Erythrozyten, zumeist nur bei Schwangeren mit der Blutgruppe 0, da nur sie gegen diese Antigene plazentagängige Antikörper der IgG-Klasse produzieren. Schwangere mit der Blutgruppe A oder B produzieren Anti-A- bzw. Anti-B-Antikörper der IgM-Klasse (Isoagglutinine), die nicht plazentagängig sind. Die Risiko-Konstellation einer Schwangeren mit Blutgruppe 0 und einem Fetus mit der Blutgruppe A oder B liegt in Europa bei ca. 15 % aller Schwangerschaften vor. Nur in 20 % der Fälle kommt es zu einer signifikant gesteigerten Hämolyse fetaler bzw. neonataler Erythrozyten. Insgesamt sind nur 3 % aller Geburten von der AB0-Inkompatibilität klinisch betroffen.
 - Eine pränatale Behandlung ist in der Regel nicht erforderlich.
- **Postnatal:**
- Nur eine Minderheit der Neugeborenen mit AB0-Inkompatibilität entwickelt eine Hämolyse; meist ist die Antikörper-Konzentration so gering, dass der Coombs-Test negativ bleibt (90%). Im Blutausstrich Nachweis von Sphärozyten; erhöhte Erythroblasten- und Retikulozyten-Zahl.
 - Bei positivem Coombs-Test meist Fototherapie erforderlich, s. Kap. Icterus neonatorum (S. 318).
 - Keine mittel- oder langfristigen Komplikationen zu erwarten.

13.3 Anämie

Dame

Grundlagen

- ▶ Nach der Geburt kommt es zu einem initial raschen, über Wochen fortschreitendem Abfall der Hämoglobin-Konzentration (Hb), beim reifen Neugeborenen mit einem Nadir von 11,5 g/dl (unterer Referenzwert 9,0 g/dl) im Alter von 2 Monaten. Je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto ausgeprägter ist der Verlauf der Anämie.
- ▶ Eine unzureichende Sauerstofftransportkapazität alleine anhand der Hb-Konzentration oder des Hämatokrit-Wertes (Hkt) zu diagnostizieren, kann unzureichend sein.
- ▶ Bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie (Echokardiografie) weisen Tachykardie, arterielle Hypotension, Tachy-/Dyspnoe und ggf. Herzrhythmusstörungen auf die Gefahr einer *anämischen Hypoxie* hin.
- ▶ Globale Parameter einer unzureichenden Sauerstoffversorgung sind ein Abfall der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (SaO_2) und eine Laktatazidose.

Ätiologie der neonatalen Anämie

- ▶ **Prä- oder intranataler Blutverlust:** Vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurab- oder -einriss, Nabelschnurkompression mit Blockade des venösen Rückstroms, Placenta praevia, fetofetale (monochoriale Zwillinge) oder fetoplazentare bzw. fetomaternale (HbF-Bestimmung bei der Mutter) Transfusion.
- ▶ **Neonatale Blutung:** intrakraniell, subgaleatisch (große Volumina!), gastrointestinal, pulmonal, intra- und retroperitoneal.
- ▶ **Iatrogen:** Bei Frühgeborenen sind Anzahl und Volumen diagnostischer Blutentnahmen für eine Anämie in den ersten sieben Tagen ursächlich (kumulativ > 10 ml Blut/kgKG)!
- ▶ **Hämolyse:** Rh- oder ABO-Inkompatibilität (selten andere), Enzymdefekte des Erythrozyten (G6PD-Mangel, Pyruvatkinese-Mangel), Erythrozyten-Membrandefekte (hereditäre Sphärozytose, Elliptozyten), Hb-Anomalien (α -Thalassämie, HbH Disease bei Familien aus Südeuropa, Asien. Manifestation der Sichelzellanämie wegen β -Globin Switch erst jenseits der Neugeborenenperiode), Infektionen (CMV, Toxoplasmosis).
- ▶ **Reduzierte Hämatopoiese:** Auslösend ist der Anstieg des paO_2 nach der Geburt; allerdings ist die endogene Erythropoietin(Epo)-Konzentration – v. a. je unreifer das Frühgeborene ist – gemessen an der Hb-Konzentration und Retikulozytenzahl inadäquat niedrig. Konnatale Infektionen (v. a. Parvo B19), transitorisches myelodysplastisches Syndrom, Leukämien, Blackfan-Diamond-Anämie, Fanconi-Anämie.

Hämatokrit- und Volumen-Kontrolle

- ▶ **Bei Geburt:**
 - Mit der BGA Hkt-Bestimmung im Nabelschnurblut (Reifgeborenes: 44–53 %); Kontrolle, falls Hkt < 40 % oder > 60 %.
 - ▣ **Cave:** Nach akuter Blutung (z. B. Plazentalösung): normaler Hkt-Wert, da auch Verlust von Plasma.
- ▶ **Bei stationärer Aufnahme:**
 - Bei jedem Kind venöse (oder ggf. arterielle) Hkt-Bestimmung; Kontrolle je nach klinischem Verlauf.
 - ▣ **Cave:** Insbesondere bei Anämie und Polyglobulie bestehen große Unterschiede zwischen kapillärem (falsch hohem) und venösem Hkt-Wert. Falsch hoher Hkt auch bei Hypovolämie (Echokardiografie). Schocksymptome bei akutem Blutverlust von etwa 20 ml/kgKG.
 - Klinische Zeichen der Hypovolämie: verlängerte kapilläre Füllungszeit (> 3 s), kolabierende Venen. Ggf. ergänzender Parameter: erniedrigter ZVD.
 - ▣ **Cave:** erst spät niedriger Blutdruck.