

## Empfehlungen zur Betreuung von Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie

Revidierte Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie

Erarbeitet von einer Arbeitsgruppe bestehend aus:

M. Fontana, Luzern; C. Hagmann, Zürich; J. Meng-Hentschel, Huttwil; M. Roth-Kleiner, Lausanne; S. Zoubir, Delémont; M. Wolff, Zürich.

Redaktionelle Verantwortung: M. Fontana

Version 13/2023

### Was ist neu:

- Tabelle mit risikofaktoradjustiertem Vorgehen
- Stellungnahme zur transcutanen (Tc) Bilirubinbestimmung
- Neues Flussdiagramm zum Vorgehen je nach Wert auf der neuen Bahr-Kurve
- Neue Kurven für Fototherapie- und Austauschtransfusionsgrenzen, adaptiert nach Gestationsalter, inklusive Frühgeborene < 34 SSW
- Neues Flussdiagramm zum Vorgehen bei schwerer Hyperbilirubinämie
- Stellungnahme zur Heim-Fototherapie
- Stellungnahme zur intravenösen Immunglobulin-Therapie (IVIg)
- Beschreibung der Prinzipien der Austauschtransfusion

## Inhalt

1.	Inzidenz der Hyperbilirubinämie und deren Hauptursache in der Schweiz .....	3
2.	Definitionen von Ikterus und Hyperbilirubinämie .....	4
3.	Bilirubin und Kernikterus .....	5
4.	Risikofaktoren und Management bei schwerer Hyperbilirubinämie .....	6
a.	Indikationen für eine engmaschige klinische Kontrolle .....	7
b.	Indikationen zur laborchemischen Abklärung .....	7
c.	Hausgeburt, ambulante Geburt, Spitalaufenthalt < 24h .....	8
d.	Verwendung des prädiktiven Nomogrammes (adaptiert nach Bhutani) .....	9
5.	Bilirubinbestimmungen .....	11
a.	Blutige Bilirubinbestimmungen (TSB) .....	11
b.	Transkutane Bilirubinbestimmung (TcB) .....	11
6.	Fototherapiegrenzen .....	13
a.	Termingeborene .....	13
b.	Frühgeborene .....	14
7.	Therapeutische Massnahmen .....	17
a.	Flüssigkeitsmanagement .....	17
b.	Die Fototherapie (FT) .....	18
c.	Die Heim-Fototherapie .....	21
d.	Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) .....	22
e.	Austauschtransfusion (AT) .....	23

## 1. Inzidenz der Hyperbilirubinämie und deren Hauptursache in der Schweiz

Nach der Einführung der Guidelines der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN) zur „Abklärung und Therapie ikterischer Neugeborener“ im Jahr 2006<sup>1</sup> wurde eine landesweite, prospektive, populationsbasierte Beobachtungsstudie durchgeführt in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit und der Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Dabei wurden zwischen 2007 und 2011 alle Neugeborenen erfasst, welche mit einem Gestationsalter von  $\geq 35+0$  SSW geboren wurden, und eine schwerste Hyperbilirubinämie entwickelten, das heisst mindestens ein Total-Serum-Bilirubinwert (TSB) über der altersentsprechenden Austauschtransfusionsgrenze. Dabei zeigte sich, dass schwere Hyperbilirubinämien in der Schweiz im internationalen Vergleich eher selten waren. Dies bedeutet, dass sich die damalig gültige Guideline in Bezug auf die Erkennung von gefährdeten Kindern, vor allem auch in Bezug auf die Prävention und die Behandlung schwerer Hyperbilirubinämien, in der Schweiz bewährt haben.<sup>2-4</sup>

In Rahmen der erwähnten Beobachtungsstudie wurden insgesamt 129 Fälle mit schwerster Hyperbilirubinämie identifiziert.<sup>4</sup> Die Inzidenz betrug somit 34 Fälle / 100'000 Lebendgeborene. In Folge der tieferen Behandlungsgrenzwerte wiesen Frühgeborene eine höhere Rate an schweren Hyperbilirubinämien .. Nur in der Hälfte der Fälle konnte eine Ursache identifiziert werden: in 88% der einzuordnenden Fälle war dies eine Blutgruppeninkompatibilität. Dank den geburtshilflichen präventiven Massnahmen kommt die Rhesus-Inkompatibilität heute deutlich seltener vor als die AB0-Inkompatibilität.<sup>3,5</sup> (Tabelle 1).

Ätiologie	Anzahl Fälle (n=129)	%	% bekannter Aetiologien
AB0-Inkompatibilität	42	51.2%	64%
Rhesus-Inkompatibilität	16		24%
Hämatome	3		4.5%
G6P-DH-Mangel	1		1.5%
Sphärozytose	1		1.5%
Andere	3		4.5%
unbekannt / nicht eruierbar	63	48.8%	

Tabelle 1: Ätiologien der 129 Fälle von schwerer Hyperbilirubinämie, die bei der Beobachtungsstudie der SPSU 2007-2011 erfasst wurden (unveröffentlichte Daten)<sup>4</sup>. G6P-DH: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

## 2. Definitionen von Ikterus und Hyperbilirubinämie

Die **Gelbsucht (Ikterus)**, kommt durch eine Anreicherung von Bilirubin, einem Abbauprodukt von Häm (überwiegend aus Erythrozyten), in Haut, Schleimhäuten und Konjunktiven zustande. Gelbsucht tritt bei den meisten (bis zu zwei Dritteln aller Neugeborenen) in der ersten Lebenswoche auf und ist primär ein physiologischer Zustand. Er entsteht aufgrund einer erhöhten Konzentrationen von unkonjugiertem Bilirubin. Das Risiko eines Ikterus ist bei Neugeborenen aus folgenden Gründen erhöht:

1. Ein beschleunigter Abbau der Erythrozyten infolge der kürzeren Lebensdauer der fetalen Erythrozyten und damit eines erhöhten Turnovers von Hämoglobin.
2. Leberunreife mit verminderter Aktivität der Glucuronyltransferase. Diese ist umso ausgeprägter, je tiefer das Gestationsalter.
3. Verminderte Albuminbindung durch niedriges Serumeiweiss (insbesondere bei Frühgeborenen).
4. Erhöhte enterohepatische Bilirubinrückresorption, infolge der nur langsam beginnenden Darmaktivität und einer noch erhöhten Aktivität der  $\beta$ -Glucuronidase im Darmtrakt.
5. Erhöhter Häm-Katabolismus zum Abbau der extravaskulären Erythrozyten bei geburtstraumatischen Hämatomen.

Der Begriff der **Hyperbilirubinämie** bezieht sich auf die Messung einer erhöhten Konzentration von Bilirubin im Serum oberhalb eines Grenzwertes einer altersabhängigen Referenzpopulation.<sup>6</sup> Während der obere Normwert von Bilirubin ab dem Säuglingsalter bei 25 – 30  $\mu\text{mol/l}$  liegt, ist dieser Wert im Neugeborenenalter physiologischerweise viel höher und abhängig vom Schwangerschafts- und chronologischen Alter.

Je nach Zeitpunkt des Auftretens eines Ikterus, beziehungsweise der Hyperbilirubinämie, und abhängig vom Bilirubinwert unterscheiden wir:

- **Ikterus praecox:** Gelbsucht mit Erhöhung des Bilirubinwertes bereits am ersten Lebenstag.
- **Schwere Hyperbilirubinämie:** Erhöhung des Serumbilirubins auf einen Wert oberhalb der altersabhängigen Grenze für Fototherapie.
- **Ikterus prolongatus:** Gelbsucht mit einer Dauer von mehr als 14 Tagen bei Termingeborenen und mehr als 21 Tagen bei Frühgeborenen.<sup>7</sup>

In ca 20% der Schwangerschaften kommt eine AB0-Konstellation vor, nämlich wenn bei mütterlicher Blutgruppe 0 das Kind eine Blutgruppe A oder B zeigt. Da jede Person mit Blutgruppe 0 Isoagglutinine gegen Blutgruppe A und B hat, besteht die Gefahr einer relevanten Immunhämolyse. Das Risiko einer schweren Hyperbilirubinämie betrifft hauptsächlich die Neugeborenen, bei denen der direkte Antiglobulin Test (DAT) positiv ausfällt.<sup>8,9</sup> Bei diesen 15-30% der AB0-Konstellationen reden wir von einer AB0-Inkompatibilität.

### 3. Bilirubin und Kernikterus

Gemessen wird Bilirubin im Blut laborchemisch als Total-Serum-Bilirubinwert (TSB), zusammengesetzt aus dem unkonjugierten (indirekten, wasserunlöslichen) und dem konjugierten (direkten, wasserlöslichen) Bilirubinwert. Das unkonjugierte Bilirubin kann, falls es in hoher Konzentration frei im Serum vorliegt, über die Blut-Hirn-Schranke hinweg ins Gehirn eintreten und sich in den Basalganglien und Hirnstammkernen anreichern. Als Folge können eine akute **Bilirubin-induzierte neurologische Dysfunktion** (BIND) und/oder eine chronische BIND (**Kernikterus**) auftreten, welche langfristige motorische und auditorische Beeinträchtigungen zur Folge haben können. Es gibt jedoch keine klare Assoziation zwischen der Höhe des Bilirubinwertes und dem Auftreten von langfristigen neurologischen Symptomen, wahrscheinlich infolge einer sehr grossen individuellen Variabilität.<sup>10</sup> Die genauen Mechanismen der Neurotoxizität des Bilirubins sowie die körpereigene Gegenregulation sind bei den einzelnen Individuen sehr verschieden und noch nicht abschliessend geklärt.<sup>11</sup>

Da die Toxizität des Bilirubins von verschiedenen Faktoren abhängt (Reifegrad und Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, Zeitpunkt und Dauer der erhöhten Bilirubinwerte, Albuminbindung, Begleiterkrankungen, genetische Prädisposition, etc) werden nicht Normwerte verwendet, sondern Grenzwerte in Abhängigkeit dieser Faktoren festgelegt, ab denen ein entsprechendes Therapieverfahren schnellstmöglich durchgeführt werden soll. Mit abnehmendem Reifealter werden diese Werte bei Frühgeborenen entsprechend tiefer angesetzt, da aufgrund der durchlässigeren Blut-Hirn-Schranke, der geringeren Albuminkonzentration und der reduzierten Gegenregulation die Gefahr der Bilirubin-induzierten Neurotoxizität erhöht ist.<sup>12</sup>

Die Herausforderung bei der Betreuung von ikterischen Neugeborenen besteht darin, die kritische Hyperbilirubinämie, welche die Gefahr von langfristigen neurologischen Folgen in sich birgt, frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um eine BIND zu verhindern. Dies bedarf einer grossen Aufmerksamkeit, sei es im stationären Bereich auf der Mutter- Kind- Abteilung oder den pädiatrischen Abteilungen, wie auch im ambulanten Setting, insbesondere auch nach ambulanter oder Hausgeburt.

#### 4. Risikofaktoren und Management bei schwerer Hyperbilirubinämie

Um eine potentiell sich entwickelnde, schwere Hyperbilirubinämie früh zu erfassen, muss das Neugeborene regelmässig klinisch untersucht werden<sup>1</sup>, Risikofaktoren für eine schwere Hyperbilirubinämie müssen bei allen Neugeborenen direkt bei der Geburt identifiziert werden (Blutgruppenunverträglichkeit, Frühgeburtlichkeit, geburtstraumatische Verletzungen mit Hämatomen und/oder inneren Blutungen)<sup>13-15</sup> und es muss dementsprechend eine frühzeitige und gegebenenfalls wiederholte Bilirubinmessung (transkutan oder blutig) erfolgen.<sup>16</sup>

Die bereits erwähnte Schweizerische epidemiologische SPSU-Beobachtungsstudie<sup>4</sup> zeigte, dass die erste blutige Bilirubinbestimmung bei den Neugeborenen mit schwerer Hyperbilirubinämie nicht selten mit grosser Verspätung durchgeführt wurde, in vielen Fällen >24 Stunden nach der ersten klinischen Beschreibung eines manifesten Ikterus.

Die klinische Beurteilung des Ikterus soll routinemässig durch Pflegefachpersonen oder Hebammen 8-12-stündlich ab Geburt bei guten Lichtverhältnissen erfolgen und protokolliert werden.<sup>1</sup> Es ist auf die gelbliche Hautfarbe, aber auch auf Blässe, Trinkschwäche, Erbrechen oder Zeichen einer Polyglobulie zu achten. Bei dunkelhäutigen Neugeborenen ist zusätzlich die Betrachtung der Konjunktiven und der sichtbaren Schleimhäute erforderlich.

Der Bilirubinspitzenwert tritt bei kaukasischen und afroamerikanischen Termingeborenen in der Regel zwischen dem 3. und 5. Lebenstag auf. Zu diesem Zeitpunkt ist ein relevanter Teil der Neugeborenen bereits aus dem Spital entlassen worden. Im üblichen Entlassungsalter können TSB-Konzentrationen, die auf den Nomogrammen in einem Hochrisikobereich liegen, allein durch Inspektion nicht zuverlässig erkannt werden.<sup>17</sup> Dementsprechend gilt es sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting (insbesondere nach Hausgeburt, ambulanter Geburt und nach Kurzhospitalisationen) dem Ikterus eine hohe Aufmerksamkeit zu schenken, frühzeitig eine Bilirubinkontrolle durchzuführen und weitere ambulante Bilirubinkontrollen zeitlich festzulegen.

In den Abbildungen 1a und 1b werden die Massnahmen (Überwachung und Laboruntersuchungen) bei frühzeitiger Erfassung einer therapiebedürftigen Hyperbilirubinämie, je nach Risikofaktoren (pränatal, perinatal und neonatal) und bei besonderen spezifischen Situationen aufgelistet.<sup>1,4,16-19</sup>

Bei **jedem** Neugeborenen sind **alle** folgenden Risikofaktoren für eine Hyperbilirubinämie zu berücksichtigen

### a. Indikationen für eine engmaschige klinische Kontrolle

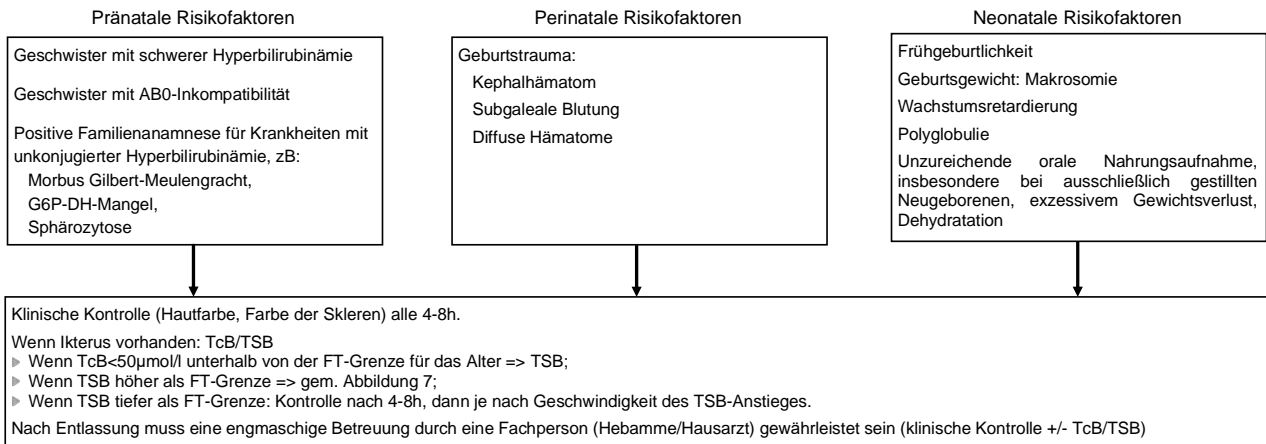


Abbildung 1a: Risikofaktoren, welche eine klinische Kontrolle erfordern. TSB: Totales-Serum-Bilirubin TcB: Transkutane Bilirubin-Messung (ab dem 2. Lebenstag), FT: Fototherapie, G6P-DH-Mangel: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel.

### b. Indikationen zur laborchemischen Abklärung

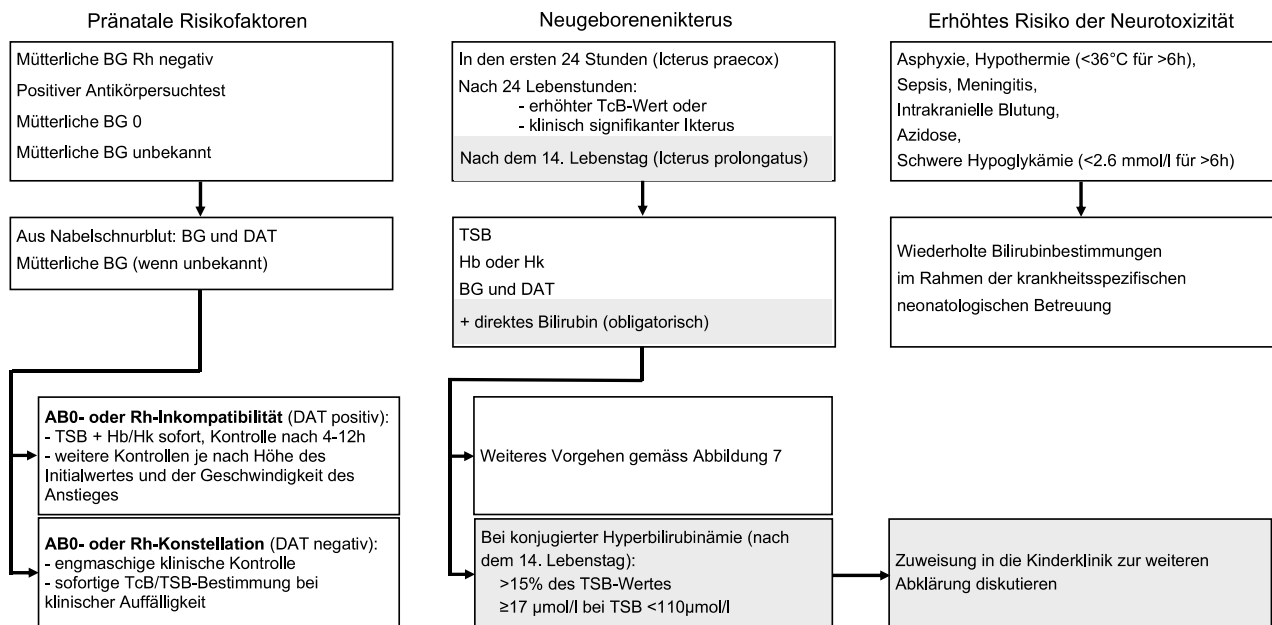


Abbildung 1b: Abklärungsschema bei pränatalen und neonatalen Risikofaktoren. BG: Blutgruppe, Rh: Rhesus, DAT: direkter Antikörpertest (direkter Coombs-Test) im Blut des Kindes, TSB: Totales-Serum-Bilirubin, TcB: Transkutane Bilirubin-Messung (ab dem 2. Lebenstag), Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit.

### c. Hausgeburt, ambulante Geburt, Spitalaufenthalt < 24h

Voraussetzungen für eine Hausgeburt und eine ambulante Geburt ist das Fehlen von Risikofaktoren für eine relevante Hyperbilirubinämie, wie in Abb. 1a und 1b aufgelistet. Insbesondere darf keine Rhesusinkompatibilität vorliegen (Antikörpersuchtest der Mutter und direkter Antikörpertest muss negativ sein).

Eine klinische Kontrolle durch eine Fachperson (Hebamme oder Arzt) am Folgetag, mit der Möglichkeit der transkutanen oder der blutigen Bilirubinbestimmung müssen ebenso gewährleistet sein, insbesondere

- bei mütterlicher Blutgruppe 0 und unbekannter fetaler Blutgruppe.
- bei ABO-Konstellation mit negativem direkten Antikörpersuchtest.



#### d. Verwendung des prädiktiven Nomogrammes (adaptiert nach Bhutani)

Zur Vorhersage des Auftretens einer schweren Hyperbilirubinämie empfehlen wir bei Termingeborenen (Gestationsalter  $\geq 37+0$  SSW) die Verwendung des prädiktiven Nomogrammes nach Bahr (Abbildung 2), adaptiert nach der Bhutani Kurve.<sup>20,21</sup>

Die Bestimmung der TSB- oder der TcB-Konzentration soll bei allen Neugeborenen mindestens ab dem Alter von 24 Stunden bis spätestens zum Zeitpunkt des Neugeborenen Screenings am 4. Lebenstag erfolgen.<sup>16,17</sup> Praktischerweise macht man zuerst eine TcB-Bestimmung, damit gegebenenfalls die TSB-Bestimmung aus derselben Blutentnahme wie das Neugeborenen Screening erfolgen kann.

Die gemessene Werte sollen dann mit der Bahr-Kurve abgeglichen werden, um bei Austritt zu entscheiden, ob oder wann eine weitere Kontrolle erfolgen soll (Abbildung 3). Die Bahr-Kurve dient lediglich zur Abschätzung des Therapierisikos und stellt keine Therapiegrenzwerte dar. Aufgrund der unterschiedlichen Therapiegrenzen zwischen den USA und der Schweiz ist die Verwendung in der Schweiz nur bei Kindern  $\geq 37+0$  Wochen postmenstruell sinnvoll. Bei Kindern, die bereits eine Fototherapie erhalten haben, kann es dadurch zu einer falschen Risikoeinschätzung kommen, deshalb soll sie nicht verwendet werden.

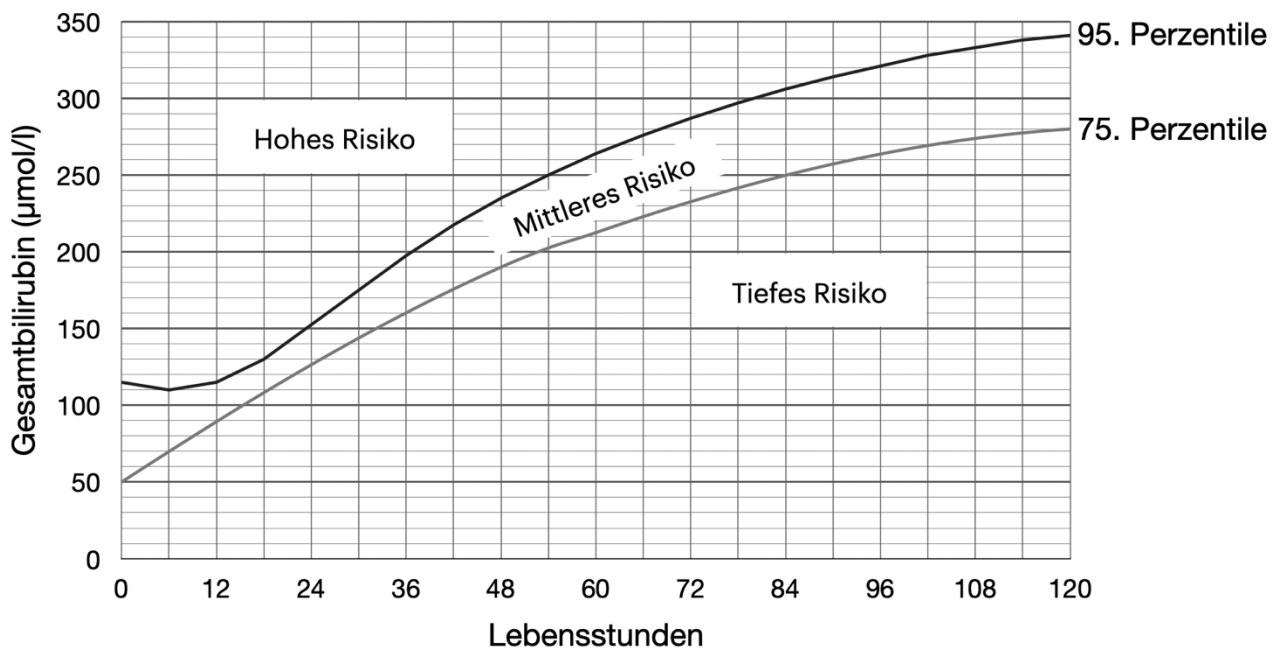


Abbildung 2: Selbstmodifizierte Bahr/Bhutani-Kurve<sup>20</sup>

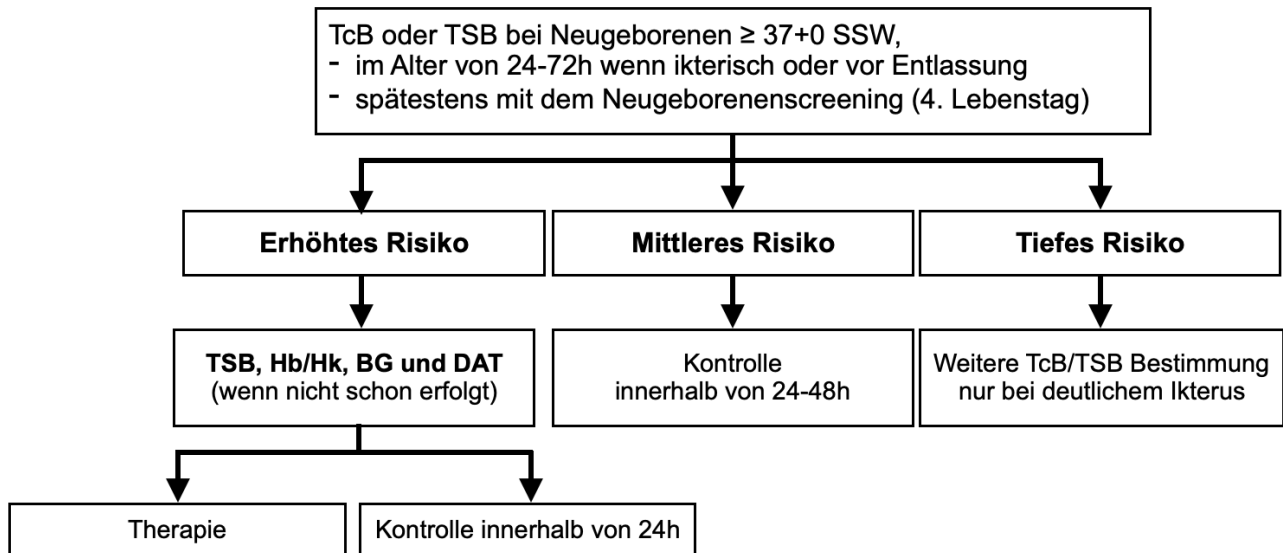


Abbildung 3: Vorgehen je nach Einstufung des Risikos einer schweren Hyperbilirubinämie bei Verwendung des Nomogrammes. TSB: Totales-Serum-Bilirubin, TcB: Transkutane Bilirubin-Messung (ab dem 2. Lebenstag), Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit, BG: Blutgruppe, DAT: direkter Antikörpertest (direkter Coombs-Test) im Blut des Kindes

## 5. Bilirubinbestimmungen

Neben der klinischen Untersuchung gibt es verschiedene Messmethoden. Abweichungen zwischen nicht-invasiven, transkutanen Messungen und invasiven, blutigen Messungen (im Labor oder mit Blutgasgerät) können relevant sein, vor allem bei höheren Bilirubinwerten.

### a. Blutige Bilirubinbestimmungen (TSB)

Das point-of-care (POCT)-Gerät mit der Möglichkeit der Bilirubinbestimmung ist auf neonatologischen Abteilungen weit verbreitet: es kombiniert die Messungen von vitalen Blutgasparametern und anderen wichtigen Metaboliten mit Lieferung der Ergebnisse innerhalb von 1-2 Minuten. Obwohl Studien gezeigt haben, dass die Bilirubinmessung mittels Blutgasgerät eine valide Alternative zur Labormessung sein kann<sup>22-24</sup>, besteht die Gefahr, dass die Genauigkeit der Bilirubinbestimmung bei Bilirubinwerten  $>250 \mu\text{mol/l}$  und/oder hohen Hämatokritwerten beeinträchtigt ist.<sup>25,26</sup> Daher empfehlen wir bei Hyperbilirubinwerten im Bereich der Austauschtransfusionsgrenze, den Wert im zertifizierten Chemielabor zu überprüfen.

### b. Transkutane Bilirubinbestimmung (TcB)

Als Ersatz für die blutige TSB-Bestimmung kann der Ikterus auch mittels spezifischer **transkutaner (Tc) Bilirubinmessgeräte** abgeschätzt werden.

Es muss aber immer klar sein, dass dieser Messung ein Berechnungsalgorithmus zugrunde liegt, basierend auf der photospektrometrischen Absorptionsmessung eines Hautareales. Die Höhe der spezifischen Lichtabsorption durch das Bilirubin, berechnet nach Korrektur der Lichtabsorption von Melanin und Hämoglobin, ist ein Indikator für die Bilirubinkonzentration in der Haut. Diese Hautmessung wird dann gemäss eines Umrechnungsfaktors in eine Serumbilirubinkonzentration umgerechnet. Die Messmethoden sind also völlig verschieden, die Resultate aber schlussendlich vergleichbar.

Der grosse Vorteil der TcB-Bestimmung ist es, die Anzahl der Blutentnahmen und damit verbundene Schmerzen zu verringern. Als klinischer Standard zur Therapie-Indikation gilt aber weiterhin die TSB-Bestimmung. Aufgrund der möglichen Differenz des TcB-Wertes gegenüber dem TSB-Wert, soll bei hohen TcB-Werten, also all jenen, die weniger als  $50 \mu\text{mol/l}$  unterhalb der Interventionsgrenze liegen oder  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$  betragen, eine TSB Bestimmung erfolgen.<sup>7,27-29</sup>

Die TcB- Bestimmung ist auch bei Frühgeborenen anwendbar und verlässlich.<sup>28,30-34</sup> Da bei dunkelhäutigen Neugeborenen die TcB Messung eher zu einer Überschätzung des TSB-Wertes neigt, kann sie auch bei diesen Kindern angewendet werden bis zu Werten  $<50 \mu\text{mol/l}$  unterhalb der Interventionsgrenze, ohne ein relevantes Risiko einzugehen, hohe Bilirubinwerte zu verpassen.<sup>35-37</sup>

Auch wenn neuere Studien zeigen, dass aufgrund einer kontinuierlichen Umverteilung von Bilirubin in die Haut eine Anwendung der TcB Messung bereits 8 Stunden nach Ende einer Fototherapie wieder möglich ist,<sup>38,39</sup> empfehlen wir die Verwendung dieser Methode erst 24h nach Beendigung der Fototherapie, da nach dieser Zeitspanne der Unterschied zwischen transkutaner und blutiger Messung am geringsten ist.

Der zuverlässigste Ort der TcB-Messung ist geräteabhängig und kann entweder an der Stirn, über dem Sternum oder interskapulär sein.<sup>40-42</sup> Es ist wichtig, dies der entsprechenden Produkteempfehlung zu entnehmen.

**Wir empfehlen deshalb:**

- TcB darf bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter  $\geq 32+0$  Wochen verwendet werden
- TcB darf ab dem chronologischen Alter von 24h verwendet werden.
- TcB darf auch bei dunkelhäutigen Patienten verwendet werden.
- Bei Patienten mit einem TcB-Wert von  $< 50 \mu\text{mol/l}$  unterhalb der Therapiegrenze, sowie bei einem TcB-Wert  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ , soll eine Kontroll-Messung mittels TSB erfolgen, um die Notwendigkeit der Therapie zu beurteilen.
- Therapieindikationen werden aufgrund von TSB- und nicht von TcB-Werten gestellt.
- TcB darf für die Beurteilung des Bilirubinverlaufes auch bei Patienten nach Fototherapie verwendet werden, jedoch frühestens 24 Stunden nach Beendigung derselben.

## 6. Fototherapiegrenzen

### a. Termingeborene

In der bereits erwähnten Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) Studie von 2007-2011<sup>4</sup> wurde nicht erfasst, ob die Neugeborenen klinische Zeichen einer akuten BIND oder einen Kernikterus entwickelt hatten. Andere Studien zeigen aber, dass bei Neugeborenen  $\geq 35+0$  SSW mit maximalen TSB-Werten  $< 430 \mu\text{mol/l}$  keine Beeinträchtigungen der neurologischen Entwicklung nachgewiesen werden konnte, falls rasch mittels effizienter Fototherapie und/oder Austauschtransfusion behandelt wurde.<sup>2</sup>

Aufgrund fehlender neuer Evidenz durch randomisierte kontrollierte Studien bezüglich empfohlener Fototherapiegrenzen und unserem bisherigen Einklang mit internationalen Leitlinien (vergleichbar: USA, Großbritannien, Australien, Deutschland oder Frankreich)<sup>7,16,18,43,44</sup>, werden die Grenzwerte beim Termingeborenen ohne Risikofaktoren für eine Fototherapie bei  $350 \mu\text{mol/l}$  und für eine Austauschtransfusion bei  $430 \mu\text{mol/l}$  belassen.

Zudem hat sich bei einer potentiell höheren Toxizität bei frühem, erhöhtem Bilirubin und dem Vorliegen von Risikofaktoren eine dynamisch ansteigende Kurve in den ersten Lebenstagen bewährt und wird auch in ähnlicher Weise in vielen nationalen Guidelines umgesetzt.<sup>11</sup> Dies bedeutet, dass bei Termingeborenen mit zusätzlichen Risikofaktoren, die Grenzwerte zum Start der Fototherapie bei  $300 \mu\text{mol/l}$  und für eine Austauschtransfusion bei  $370 \mu\text{mol/l}$  bleiben.

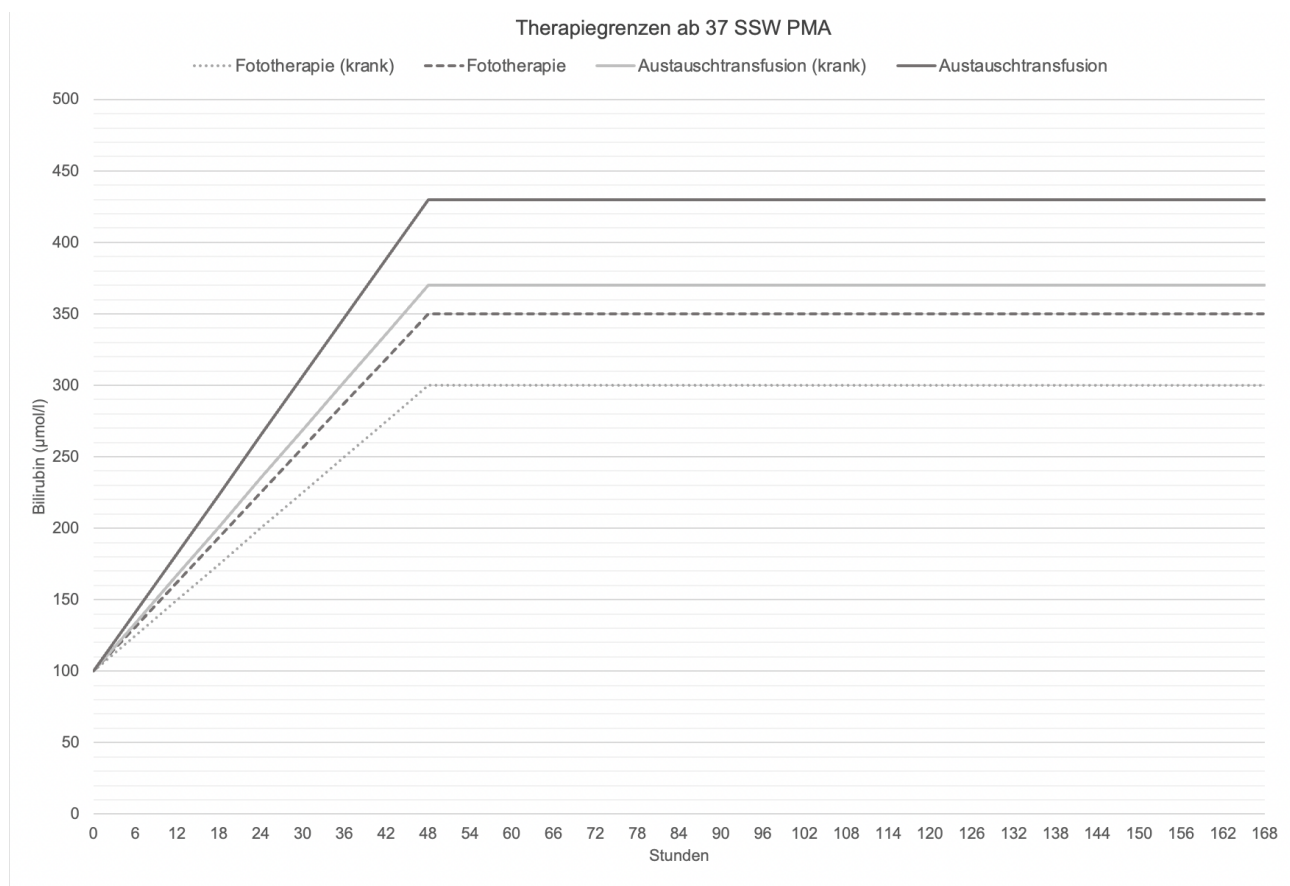


Abbildung 4: Fototherapie- und Austauschtransfusionsgrenze bei Termingeborenen mit und ohne Risikofaktoren.

## b. Frühgeborene

Das unreife und sich in der Entwicklung befindliche Hirn von Frühgeborenen ist je nach Zeitpunkt und Hirnregion unterschiedlich vulnerabel für eine Bilirubin-induzierte Toxizität. Experimentelle Daten zeigen, dass junge und unreife Nerven- und Gliazellen schon bei tieferen unkonjugierten Bilirubinwerten geschädigt oder apoptotisch werden können.<sup>45</sup> Die Zellmechanismen zur intrazellulären Bilirubinreduktion sind noch unreif und müssen erst ausreichend induziert werden. Aufgrund der niedrigeren Albuminkonzentration zirkuliert mehr freies unkonjugiertes Bilirubin im Serum, das potenziell die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und so das Risiko der neuronalen Bilirubintoxizität erhöht.

Es konnte gezeigt werden, dass hohe unkonjugierte Bilirubinwerte während einer frühen Phase, also in den ersten Lebenstagen, zu mehr Hirnschädigungen führen, die sich in Art, Schwere und Langzeitfolgen von denen unterscheiden können, die durch spätere Exposition, z.B. ab der zweiten Lebenswoche, auftreten.<sup>45</sup> Dies deutet auf eine erworbene Resistenz mit zunehmendem postnatalem Alter hin, welches die Wichtigkeit der dynamischen Fototherapiegrenzen unterstreicht.<sup>45</sup>

In den letzten Jahren wurde vermehrt postuliert, dass das Risiko einer neurologischen Beeinträchtigung durch eine Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen unterschätzt wurde.<sup>46,47</sup> Jedoch fehlt es weiterhin an robusten Daten zur Prävalenz der Hyperbilirubinämie und der BIND bei kranken und gesunden Frühgeborenen. Zudem liegen weiterhin keine bewährten prädiktiven Indizes vor, die eine eindeutige Festlegung der Therapierichtlinien möglich machen würden. Viele nationale Guidelines haben neue Therapiegrenzwerte bei Frühgeborenen erstellt, doch liegt aufgrund fehlender Evidenz international kein Konsens vor. Nach Abwägung der wenigen Evidenz und aus Stringenzgründen mit verschiedenen Leitlinien haben wir uns entschlossen, unsere Grenzwerte eng an die NICE Guidelines aus Großbritannien<sup>7</sup> anzulehnen.

Deshalb gilt neu in der Schweiz nachfolgende Regel zur Bestimmung der Fototherapiegrenzen bei Frühgeborenen  $\geq 72$  Stunden:

### **Fototherapie-Indikation bei Frühgeborenen nach 72 Lebensstunden:**

$$\text{Totales Serum Bilirubin in } \mu\text{mol/l} \geq (\text{Korrigiertes Gestationsalter} - 10) \times 10$$

In den ersten drei Tagen postnatal wird der Start der Fototherapie anhand einer dynamischen Grenze bestimmt.

Bei einem Frühgeborenen der 27. Schwangerschaftswoche ist somit beispielsweise am 4. Lebenstag bei einem Bilirubin  $>170 \mu\text{mol/l}$  eine Fototherapie indiziert. Die Austauschgrenze ist jeweils  $100 \mu\text{mol/l}$  über der Fototherapiegrenze. Mit den geringeren Grenzwerten und der längeren Dynamik (72 Stunden) wird der vulnerablen Phase Rechnung getragen, so dass keine zusätzlichen Kurven für Frühgeborene mit Risikofaktoren notwendig sind. Die Grenzwerte werden nach 72h an das korrigierte Alter angepasst und ab korrigiert 37+0 Wochen gelten die Kurven für Termingeborene.

Die «dynamische» Austauschgrenze stellt primär die Indikation zu einer intensivierten Fototherapie dar und dient nur als Marker für einen potentiellen Austausch, wenn es nach konsequenter Durchführung einer intensivierten Fototherapie nicht zu einer raschen Senkung des Serumbilirubins kommt.

Zur Verdeutlichung der neuen Grenzwerte sind die Kurven nachfolgend graphisch abgebildet.

**(Mit allen SSW ab Seite 24)**

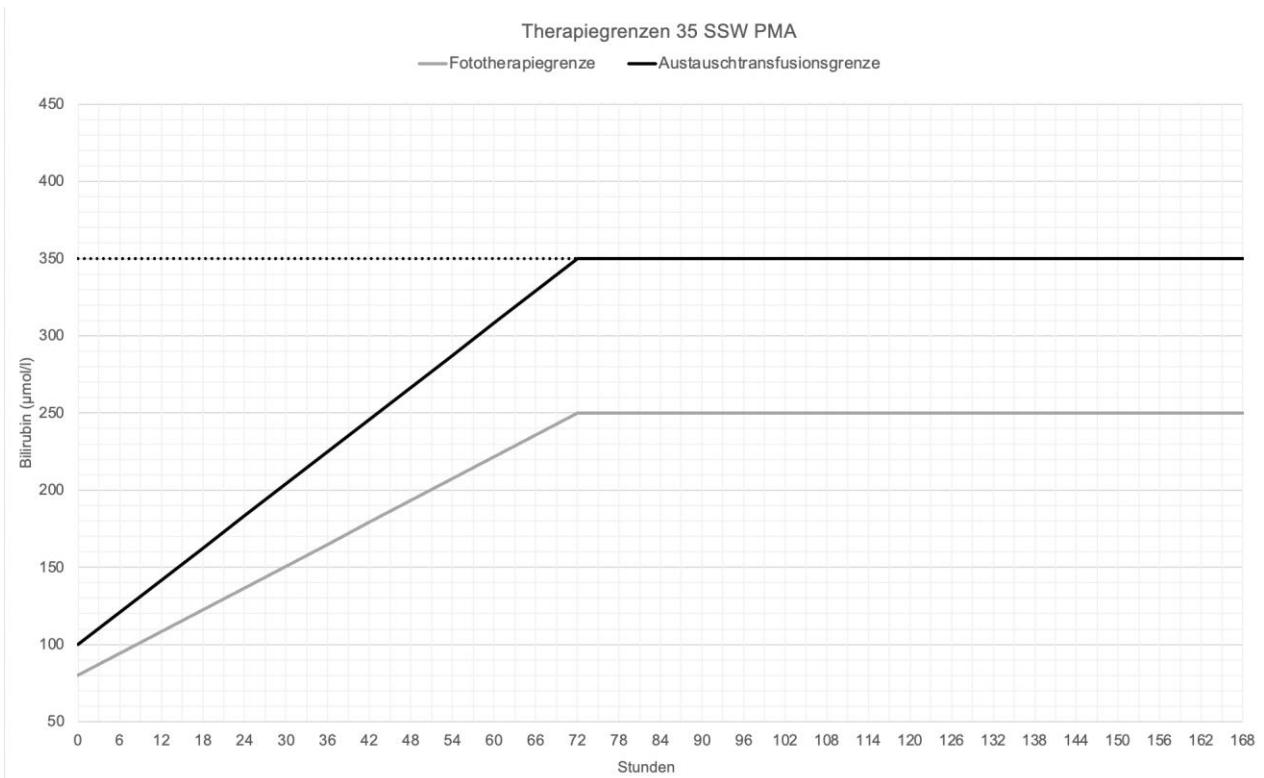


Abbildung 5: Fototherapie- und Austauschtransfusionsgrenze bei Frühgeborenen der 35. SSW.

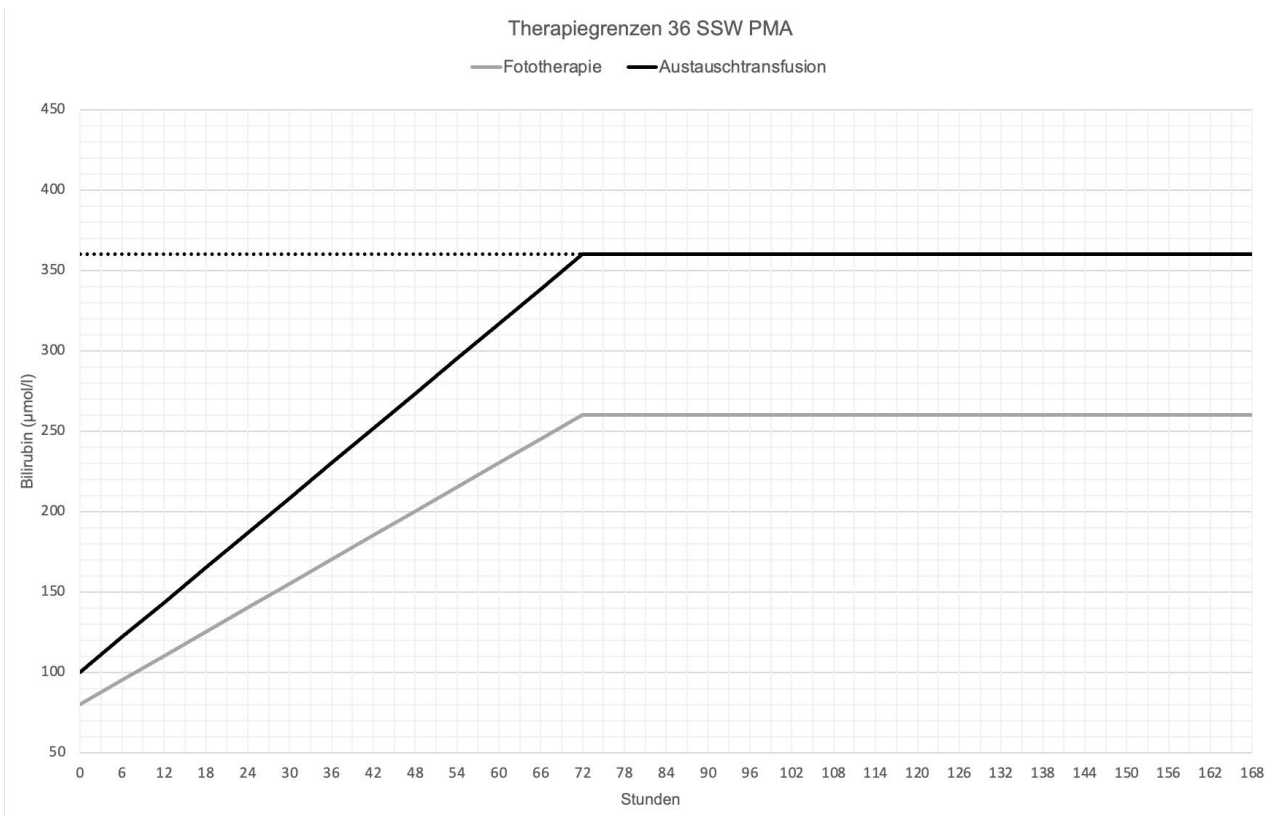


Abbildung 6: Fototherapie- und Austauschtransfusionsgrenze bei Frühgeborenen der 36. SSW.

Das zeitgleiche Vorliegen einer Cholestase führt zu erschwerter Interpretation des TSB-Levels. Normwertiges sowie leicht erhöhtes direktes Bilirubin soll generell nicht vom TSB subtrahiert werden, da dieses in den Grenzwerten bereits berücksichtigt ist. Eine aktuelle Übersichtarbeit<sup>48</sup> zeigt aber bei gleichzeitiger relevanter Cholestase und vergleichsweise niedrigem indirektem Bilirubin auf, dass das Auftreten eines Kernikterus möglich ist. Wir empfehlen deshalb, dass bei einem direktem Bilirubin <50% generell und auch in den meisten Fällen >50% dieses nicht abgezogen werden soll. In diesen seltenen Spezialfällen müssen Nutzen und Risiken durch das Behandlungsteam individuell abgewogen werden.



## 7. Therapeutische Massnahmen

### a. Flüssigkeitsmanagement

Gestillte Kinder haben im Durchschnitt einen leicht höheren Bilirubinspiegel als Formula-ernährte Neugeborene.<sup>49,50</sup> Als Grund hierfür wird eine leicht verminderte Flüssigkeitszufuhr bei gestillten Kindern diskutiert mit entsprechender Dehydratation.<sup>51</sup> Da die Dehydratation einen Bilirubinanstieg zusätzlich verstärken kann<sup>52</sup>, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, um einer schweren Hyperbilirubinämie vorzubeugen.

Die nationalen *Empfehlungen zur Ernährung von gesunden Neugeborenen*<sup>53</sup> betonen die Wichtigkeit des Stillens, was sich besonders auf die Prävention der Hyperbilirubinämie auswirkt. Ein optimales Stillmanagement mit häufigen Mahlzeiten, auch bei ausschliesslich gestillten Neugeborenen, reduziert das Risiko einer therapiebedürftigen Hyperbilirubinämie durch frühzeitige Verringerung des enterohepatischen Kreislaufes.<sup>54</sup> Das Stillen sollte deshalb bei jeder Fototherapie unterstützt werden.<sup>1</sup> Bei vorübergehenden Stillschwierigkeiten kann eine ausreichende Trinkmenge durch die Zugabe von abgepumpter Muttermilch oder Formulamilch erreicht werden<sup>55</sup>, ohne dass durch die Zufütterung die Möglichkeit des ausschliesslichen Stillens im weiteren Verlauf gefährdet wird.<sup>56</sup>

Eine zusätzliche Flüssigkeitszufuhr ist bei normohydrierten Termingeborenen nicht indiziert.<sup>57,58</sup> Sie soll auf jene Neugeborene beschränkt werden, welche dehydriert sind, da diese ein erhöhtes Risiko für sehr hohe Bilirubinwerte haben.<sup>17,59</sup> Eine orale Rehydrierung scheint dabei genauso wirksam wie die Verabreichung intravenöser Flüssigkeit<sup>60</sup> und sollte deshalb bevorzugt werden.

Die routinemässige Supplementation mit Wasser, Tee oder Maltodextrin bei gestillten Neugeborenen scheint den enterohepatischen Kreislauf nicht zu unterbrechen und ist deshalb zu unterlassen.<sup>16</sup>

## b. Die Fototherapie (FT)

Die Fototherapie stellt den Hauptpfeiler der Hyperbilirubinämiebehandlung sowohl bei Neugeborenen mit Ikterus praecox als auch bei schwerer Hyperbilirubinämie dar. Durch eine wirksame Fototherapie wird das Risiko für eine schwersten Hyperbilirubinämie und (den Bedarf) eine Austauschtransfusionen reduziert.<sup>61</sup> Andererseits gibt es Hinweise aus verschiedenen populationsbasierten Studien, dass bei Kindern, die als Neugeborene Fototherapie erhielten, das Risiko an einer Neoplasie (v.a. Leukämien und hämatopoetische Tumore) zu erkranken, minimal erhöht ist.<sup>62,63</sup> Obgleich diese Assoziation keinen ursächlichen Zusammenhang belegt, unterstreicht dies, dass keine Therapie ohne klare Indikation durchgeführt werden sollte.

Mit der Fototherapie wird unkonjugiertes Bilirubin in wasserlösliche Photoisomere umgewandelt<sup>61</sup>, die durch die Galle oder über den Urin ausgeschieden werden. Zusätzlich wird durch die Isomerisierung die Struktur des Bilirubins so verändert, dass es nicht mehr die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und das Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie gesenkt wird.<sup>64</sup>

Einflussfaktoren auf die Effektivität der Fototherapie sind<sup>65</sup>:

- die Strahlungsintensität der Lichtquelle;
- das Lichtspektrum (~460–490 nm);
- der Abstand von der Lichtquelle;
- die Grösse der lichtexponierten Körperoberfläche.

Folgende Lichtquellen können für die Fototherapie verwendet werden<sup>66</sup>:

Leuchtstoffröhren werden typischerweise auf einer Platte mit einem Reflektor montiert. Sie produzieren ein Licht im Wellenlängenbereich von 400-520nm mit einer Bestrahlungsstärke von 20 bis 40 $\mu$ W/cm<sup>2</sup>/nm. Sie müssen nach 1000-2000 Betriebsstunden ausgetauscht werden, da sie in dieser Zeitspanne an Stärke verlieren. Die Wärmeentwicklung stellt ein weiteres Problem dar und erfordert eine regelmässige Temperaturkontrolle beim Kind.

Halogenlampen sind häufig in Inkubatoren integriert und erzeugen eine kreisförmige Lichtfläche, bei der die Bestrahlungsstärke zentrifugal deutlich abnimmt, was eine optimale Breite der Lichtexposition erschwert. Zusätzlich ist das Spektrum des Wellenlängenbereiches weniger eng, also weniger fokussiert auf effiziente Wellenlängen als bei den anderen Lichtquellen.

Leuchtdioden (LED) sind aus folgenden Gründen die Lichtquellen der Wahl: (i) das Lichtspektrum ist auf den optimalen Bereich konzentriert, (ii) sie erreichen die wirksamste initiale Reduktion des Bilirubins<sup>67</sup>, (iii) die Lichtintensität bleibt im Laufe der Zeit konstant und die Intensität bleibt bis zu 20'000 Stunden erhalten, (iv) sie brauchen wenig Energie und sind sehr robust.

Neue Studien haben gezeigt, dass die Effektivität der Fototherapie mit Leuchtdioden im Lichtspektrum von 480nm<sup>68,69</sup> am höchsten und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist.

Zu beachten gilt allerdings, dass Strahlenintensitäten von bis 60–90  $\mu$ W/cm<sup>2</sup>/nm erreicht werden können, welche dann auch zu einer erhöhten Körpertemperatur führen können.<sup>70</sup> Deshalb gilt auch für LED-Lampen eine engmaschige Temperaturkontrolle als indiziert.

Die fiberoptische Leuchtmatte verwendet flexible optische Fasern, um Licht einer Wellenlänge von 400-550nm von einer Halogenlampe oder von blauen Leuchtdioden auf die Matratze zu übertragen. Die fiberoptische Fototherapie ist weniger leistungsstark als die konventionelle Fototherapie, aber gut wirksam bei Frühgeborenen.<sup>71</sup> Diese Therapieform bietet den Vorteil, dass die Matte um das Kind gewickelt und dieses somit während der Fototherapie gehalten und gestillt werden kann. Gleichzeitig behandelt man dadurch eine grössere Körperoberfläche und die Distanz zwischen Lichtquelle und Körperoberfläche ist minimal. Diese

Therapieform eignet sich als Ergänzung zu den obigen Beleuchtungsformen bei intensivierter Fototherapie (kombinierte Sandwich-Fototherapie<sup>16</sup> Matte unter dem Kind mit zusätzlicher Therapielampe von oben), zur Fortsetzung der Fototherapie während einer Austauschtransfusion, während eines Transportes oder eventuell zur Heim-Fototherapie (siehe Kapitel 7c).

Bei reiferen Frühgeborenen und Termingeborenen ist eine Bestrahlungsstärke von  $>30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  wünschenswert<sup>65</sup>; bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht  $<750\text{ g}$  scheint es ratsam, die Fototherapie mit niedrigeren Bestrahlungsstärken ( $>10\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) zu beginnen und je nach Therapieerfolg anzupassen.

Sämtliche Fototherapie-Geräte müssen gemäss Vorschrift des Bundesamtes für Gesundheit routinemässig gewartet und die Strahlungsstärke der Lichtquelle gemäss dem Protokoll des jeweiligen Herstellers überprüft werden.

**Empfehlungen zur Durchführung der Standard-Fototherapie** bei Bilirubinwerten leicht über der Fototherapiegrenze, kein Ikterus praecox, keine Immunhämolyse (siehe Abbildung 7):

- Kind mit kleiner Windel bekleiden
- Augenschutz
- eine Lampe mit einer effektiven Intensität von  $20\text{-}30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$
- bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht  $<750\text{ g}$  soll mit einer Intensität von  $10\text{-}20\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  angefangen werden
- Abstand Kind-Lichtquelle gemäss Angaben des Herstellers, normalerweise ca  $30\text{cm}$  (ausser bei Leuchtmatte)
- Wechsel der Lagerung des Kindes alle 2-3 Stunden<sup>72</sup>
- Beleuchtung der maximalen Körperoberfläche<sup>65</sup>
- kurze Therapiepausen (maximal  $30'$  alle  $4\text{h}$ ) zum Stillen (Augenschutz dabei entfernen)
- klinische Überwachung von Temperatur, Herzfrequenz und Atmung alle  $4\text{-}8$  Stunden während der FT, messen des Gewichtes täglich<sup>1</sup>
- Messung des TSB nach den ersten  $4$  bis  $6$  Stunden nach Beginn der FT, um sicherzustellen, dass ein Rückgang des Bilirubinwertes erfolgt<sup>65</sup>
- bei Termingeborenen und reiferen Frühgeborenen ist eine intermittierende Fototherapie (jeweils  $12$  Stunden an/aus) ebenso wirksam, wie eine kontinuierliche Fototherapie<sup>73</sup> und kann deshalb bei nicht allzu hohen TSB-Werten eingesetzt werden

Eine neuere Studie<sup>74</sup> hat gezeigt, dass eine zyklische Fototherapie ( $15\text{-}30'$  Therapie/Stunde) im Vergleich zu einer kontinuierlichen Fototherapie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $<1000\text{ g}$  und nicht zu hohem TSB-Spitzenwertes die Gesamtzeit der Behandlung erheblich reduzieren kann.<sup>74</sup>

**Empfehlungen zur Durchführung der intensivierten Fototherapie** bei steigendem Bilirubinwert unter Standard-Fototherapie (siehe Abbildung 7):

- diese wird definiert mit einer effektiven Intensität von mindestens  $30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ <sup>18,75</sup>
  - idealerweise FT mittels Leuchtdioden (minimale Wärmeproduktion bei ausreichendem Minimalabstand Lampe-Kind gemäss Angabe der Hersteller)
  - zwingend mehrere Lampen benutzen<sup>76,77</sup>; die exponierte Körperoberfläche ist wichtiger als die Anzahl der Geräte, daher ist es von Vorteil, sowohl die dorsale als auch die ventrale Körperoberfläche zu bestrahlen, durch Einsatz von fiberoptischer Leuchtmatte und Leuchtdiode.<sup>72</sup>
  - die intensivierte Fototherapie soll möglichst nicht unterbrochen und der Bilirubinwert nach  $2\text{-}4$  Stunden kontrolliert werden bis eine deutliche Abnahme des TSB-Wertes gemessen wird (siehe Abbildung)
  - der Einsatz von reflektierenden Materialien wie Alufolien oder weissen Tücher an den Wänden des Inkubators kann zusätzlich Streustrahlen bewirken und dadurch die Effizienz weiter steigern.<sup>78</sup> Eine zirkumferentielle Fototherapie kann die Bilirubinwerte noch effizienter als eine gewöhnliche doppelseitige FT senken<sup>79</sup>
- Cave : Wärmeentwicklung infolge Wärmeisolation durch Alufolie => Ueberwachung der Körpertemperatur

Bei Annäherung an die Austauschtransfusionsgrenze:

- Weiterführung der intensivierten Fototherapie
- Kontaktaufnahme mit Referenzzentrum NICU Level III

Wenn die Verlegung von einer peripheren Klinik in ein neonatologisches Zentrum indiziert ist, sollte Folgendes beachtet werden:

- sofortiger Fototherapiestart in der zuweisenden Klinik und intensivieren mit mehreren Lampen bis zur Ankunft der Transportequipe.
- die Klinik, die den Transport durchführt, soll die Fototherapie unterwegs (z.B. mit fiberoptischen Leuchtmatte) durchführen, insbesondere bei Annäherung des TSB-Wertes an die Austauschtransfusionsgrenze.

Der nachfolgende Algorithmus (Abbildung 7) gibt eine Übersicht über das Vorgehen bei Überschreitung der Fototherapiegrenze betreffend therapeutischer Massnahmen sowie der Indikation zur Verlegung in eine neonatologische Abteilung:

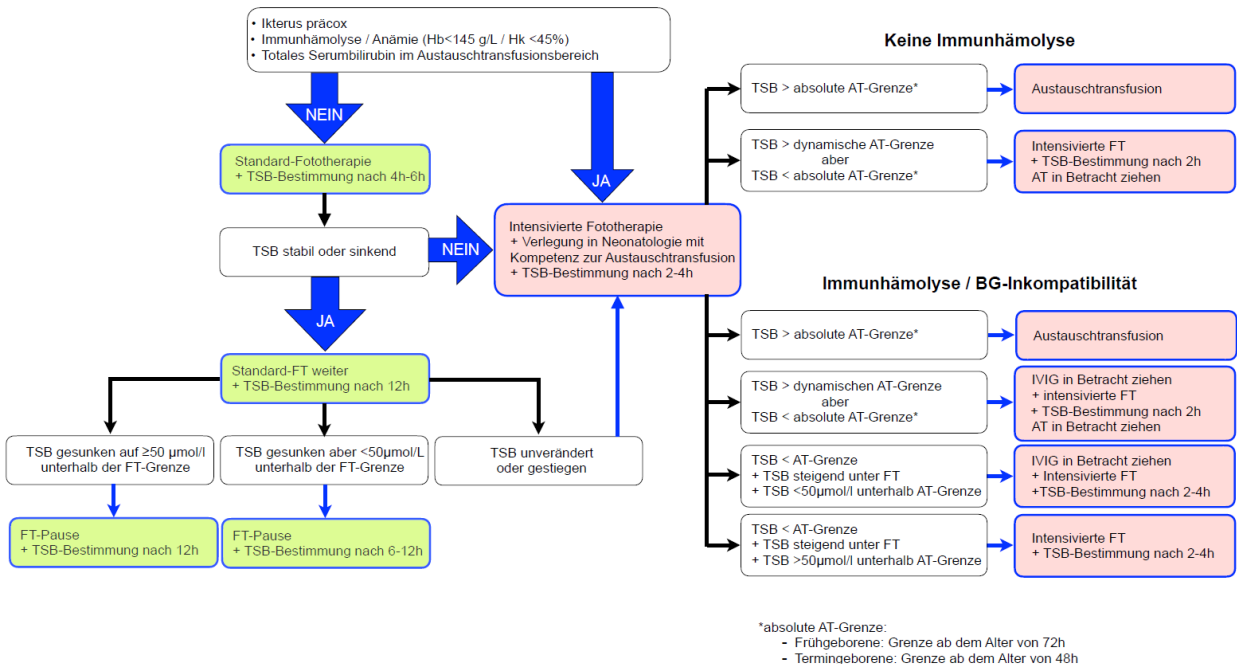


Abbildung 7: Algorithmus zum Vorgehen bei Überschreitung der Fototherapiegrenze. TSB: Totales-Serum-Bilirubin, AT: Austauschtransfusion, FT: Fototherapie, Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit.

### c. Die Heim-Fototherapie

Die erste Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Heim-FT mit der Fototherapie im Spital verglich, wurde vor 4 Jahrzehnten in den USA durchgeführt und 1984 veröffentlicht.<sup>80</sup> Aufgrund mangelnder Evidenz konnte ein Cochrane Review von 2014 keine klare Empfehlung oder auch kein klares Abraten zur häuslichen FT bei nicht-hämolytischer Hyperbilirubinämie von Termingeborenen abgeben.<sup>81</sup> Chang et al analysierten retrospektiv eine Kohorte von 1385 Termingeborenen und späten Frühgeborenen, welche mit Heim-FT behandelt wurden. Sie zeigte, dass dies machbar ist und dass nur ein kleiner Teil der Neugeborenen eine sekundäre Hospitalisierung benötigten.<sup>82</sup> Eine kleinere Metaanalyse bestätigte diese Resultate.<sup>83</sup>

In Schweden kam 2021 eine randomisierte Studie zum Schluss, dass Heim-FT im Vergleich zur spitalgebundenen Fototherapie den elterlichen Stress reduziert und sich positiv auf die Eltern-Kind-Bindung auswirkt.<sup>84</sup> Aus der Schweiz gibt es ebenfalls Berichte von Einzelfällen aus dem Emmental.<sup>85</sup>

Fachlich gesehen wäre eine Anwendung der Heim-FT strikt auf den physiologischen Ikterus zu limitieren, nach Ausschluss aller hämolytischen und krankheitsassoziierten Ursachen (siehe Tabelle 1a und 1b).

Gemäss der neuesten Studie aus Schweden müssten zudem während der Heim-FT ein täglicher Kontakt der verantwortlichen Fachperson (Kinderarzt, Hebamme) und ein Follow-up mit der Familie gewährleistet sein, sowie die stetige Erreichbarkeit der Fachpersonen für die Eltern während der Behandlung.

Während der Covid-19 Pandemie und zur Verhinderung nosokomialer Infektionen wurden App-basierte Kontrollen, drive-through Bili-checks und telemedizinische Überwachungen vorgeschlagen, welche jedoch weder gut publiziert noch in ernstzunehmender Weise evaluiert wurden.<sup>86</sup>

Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann keine Empfehlung zur Heim-FT abgegeben werden.

#### d. Therapie mit Intravenösen Immunglobulinen (IVIG)

Die Gabe von IVIG, um die durch mütterliche Antikörper verursachte Immunhämolyse zu verzögern und dadurch die Zerstörung der antikörperbeladenen kindlichen Erythrozyten zu bremsen, ist sehr umstritten. Die ausgewiesene statistisch signifikante Reduktion des Bedarfes an Austauschtransfusionen nach Einsatz von IVIG ist durch die geringe Qualität der Studien limitiert, deshalb wird diese Therapie im Rahmen einer kürzlich publizierten Cochrane-Metaanalyse nicht unterstützt.<sup>87</sup> Vor allem bei Rh-Inkompatibilität scheint die Massnahme unwirksam<sup>88</sup>. Im Falle einer ABO-Inkompatibilität kann hingegen IVIG in Kombination mit intensivierter Fototherapie den Bedarf an Austauschtransfusionen und die Dauer der Fototherapie reduzieren.<sup>89</sup>

Trotz dieses Mangels an Evidenz sind die meisten nationalen Leitlinien der Meinung, dass

**eine IVIG-Therapie in Betracht gezogen werden kann**, wenn untenstehende Kriterien erfüllt sind. <sup>7,17,18,27,29,44,90</sup>

- Rh- oder ABO-Immuhämolyse
- TSB steigend trotz intensivierter Fototherapie zu einem Wert  $<50\mu\text{mol/L}$  von der Austauschtransfusionsgrenze entfernt
- die Kriterien für eine Austauschtransfusion noch nicht erfüllt sind

Die Gabe von IVIG ist in den ersten 48 Lebensstunden am wirksamsten und soll bei gestellter Indikation unverzüglich erfolgen.

Die Therapie mit IVIG wird in einer einmaligen Dosis von 0.5-1g/kg über 2-4 Stunden vorgeschlagen (zu runden auf die nächste Packungsgrösse in diesem Bereich) und unter Weiterführung der intensivierten Fototherapie. Diese Therapie hat stets in einer NICU Level III zu erfolgen, um rasch eine Austauschtransfusion bei weiter steigenden Bilirubinwerten anschliessen zu können.

## e. Austauschtransfusion (AT)

Durch die Einführung der Rh-Prophylaxe in den 70er Jahren konnte ein deutlicher Rückgang der Anzahl der Austauschtransfusionen beobachtet werden<sup>91</sup>, ohne dass es in den folgenden Jahren zu einer Zunahme der Komplikationen einer BIND gekommen wäre.<sup>92</sup>

Kürzlich wurde eine retrospektive Studie mit 1250 Neugeborenen veröffentlicht, welche über einen Zeitraum von 20 Jahren Patienten analysiert hat, die einer AT unterzogen wurden.<sup>93</sup> Es wurde gezeigt, dass Frühgeborene mit einem Gestationsalter  $\leq 29$  Wochen durch eine Austauschtransfusion eine deutlich erhöhte Mortalität aufwiesen im Vergleich zu Termingeborenen.

Die Austauschtransfusion ist die effektivste Methode, um rasch mit destruktiven Antikörpern beladenen Erythrozyten und unkonjugiertes Bilirubin aus der Blutbahn zu entfernen. Dieses Therapieverfahren wird dann eingesetzt, wenn eine intensive Fototherapie einen Anstieg des Bilirubins auf potentiell toxische Werte nicht verhindern kann oder wenn ein Kind mit einem massiv erhöhten ersten TSB- Wert und klinischen Symptomen einer BIND identifiziert wird.

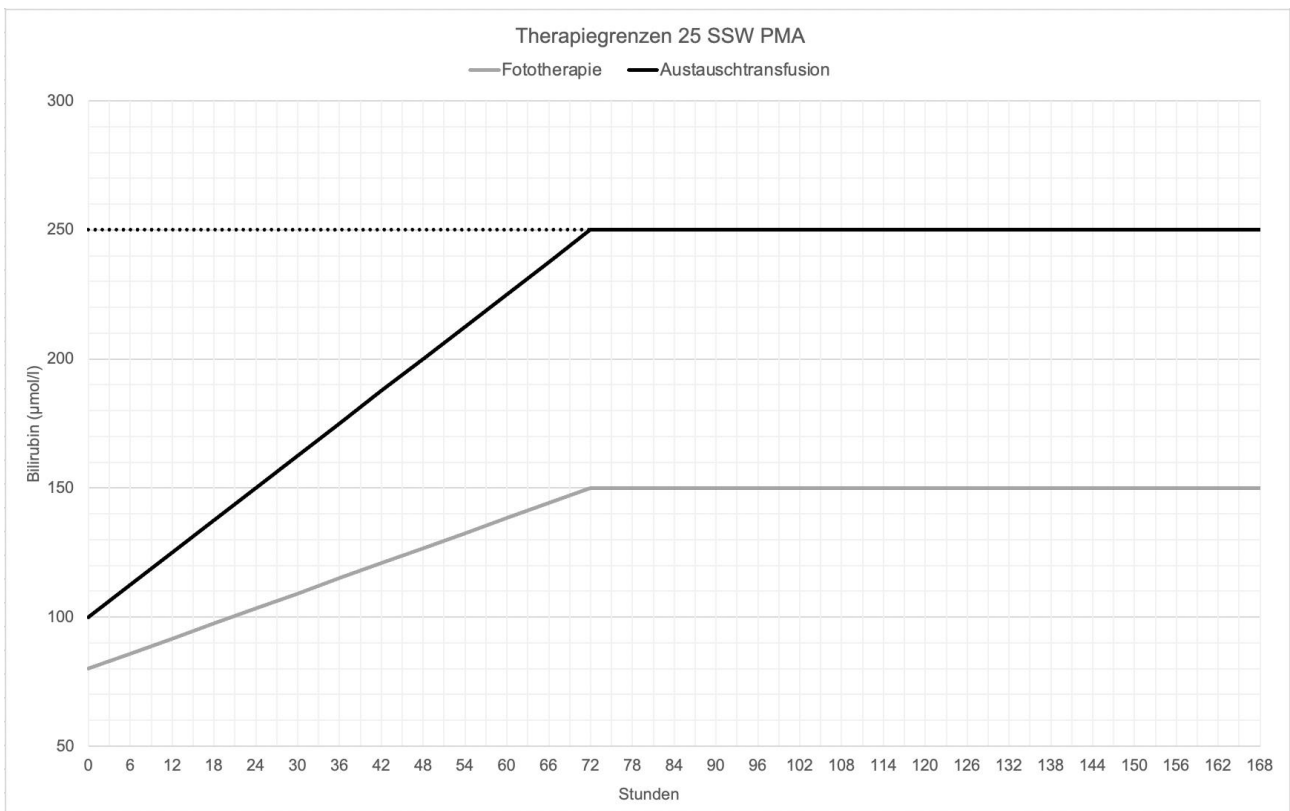
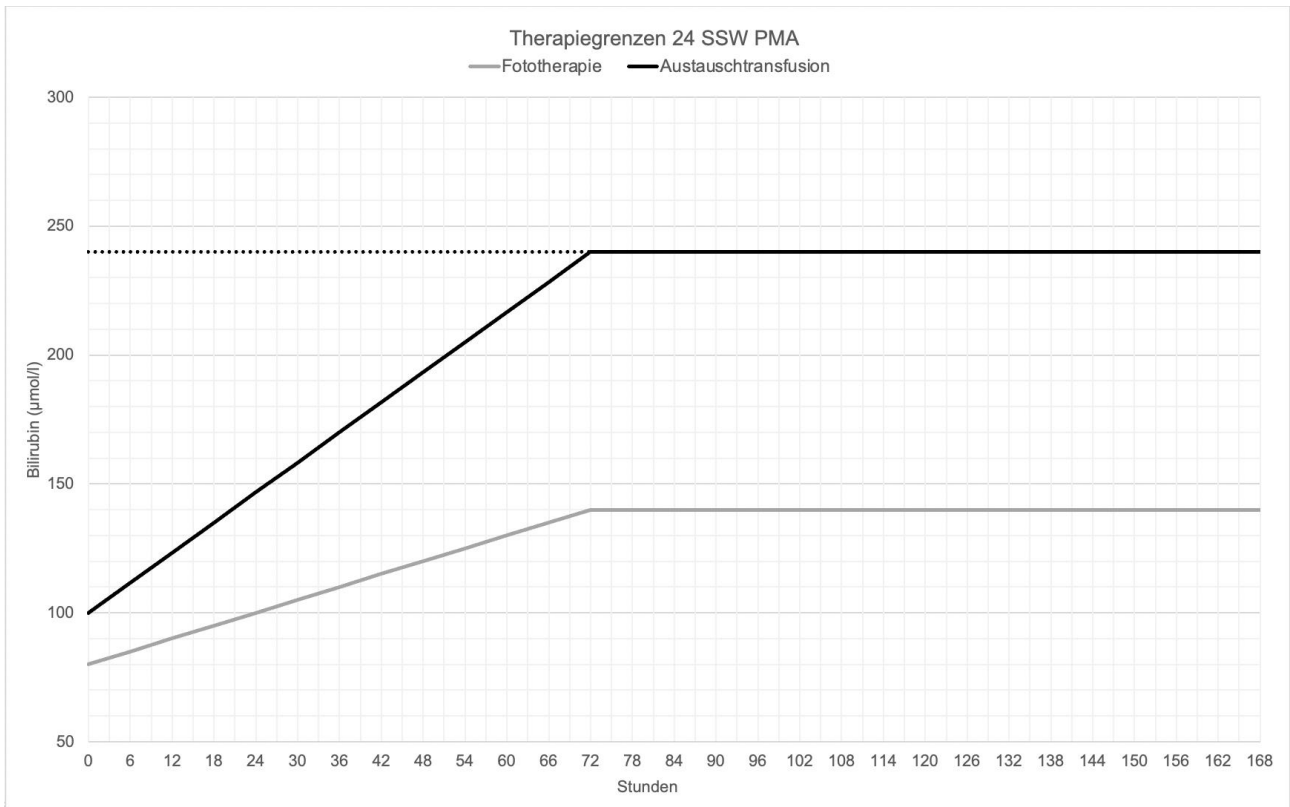
Studien aus westlichen Ländern haben gezeigt, dass durch eine konsequente, rasche und intensivierete FT ein Kernikterus auch bei Spitzenwerten bis 510  $\mu\text{mol/l}$  verhindert werden kann: nicht nur der absolute Bilirubinwert, sondern auch die Dauer der Hyperbilirubinämie ist für die Entstehung einer BIND/Kernikterus entscheidend.<sup>2,19</sup> Eine sofortige Austauschtransfusion wird im Gegensatz empfohlen, wenn Neugeborene klinische Anzeichen einer akuten Bilirubin-Enzephalopathie wie muskuläre Hypertonie, Opisthotonus, Fieber oder schrilles Schreien zeigen.<sup>12,16,17</sup> Dies kann schon bei tieferen Werten der Fall sein. Bei Vorliegen einer Hämolyse ist zudem das Ausmass der Anämie mitentscheidend für die Indikationsstellung einer Austauschtransfusion.

Die Wirksamkeit der Austauschtransfusion basiert auf folgenden Prinzipien:

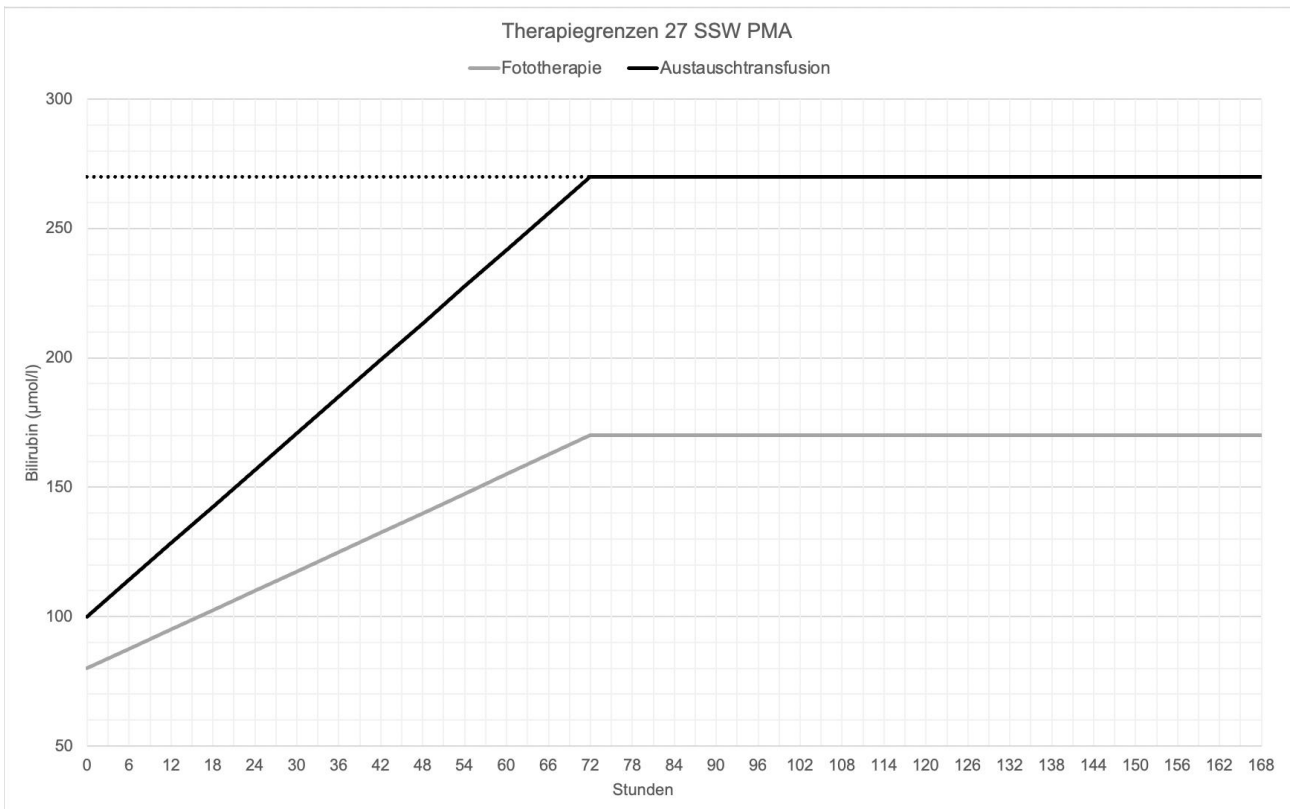
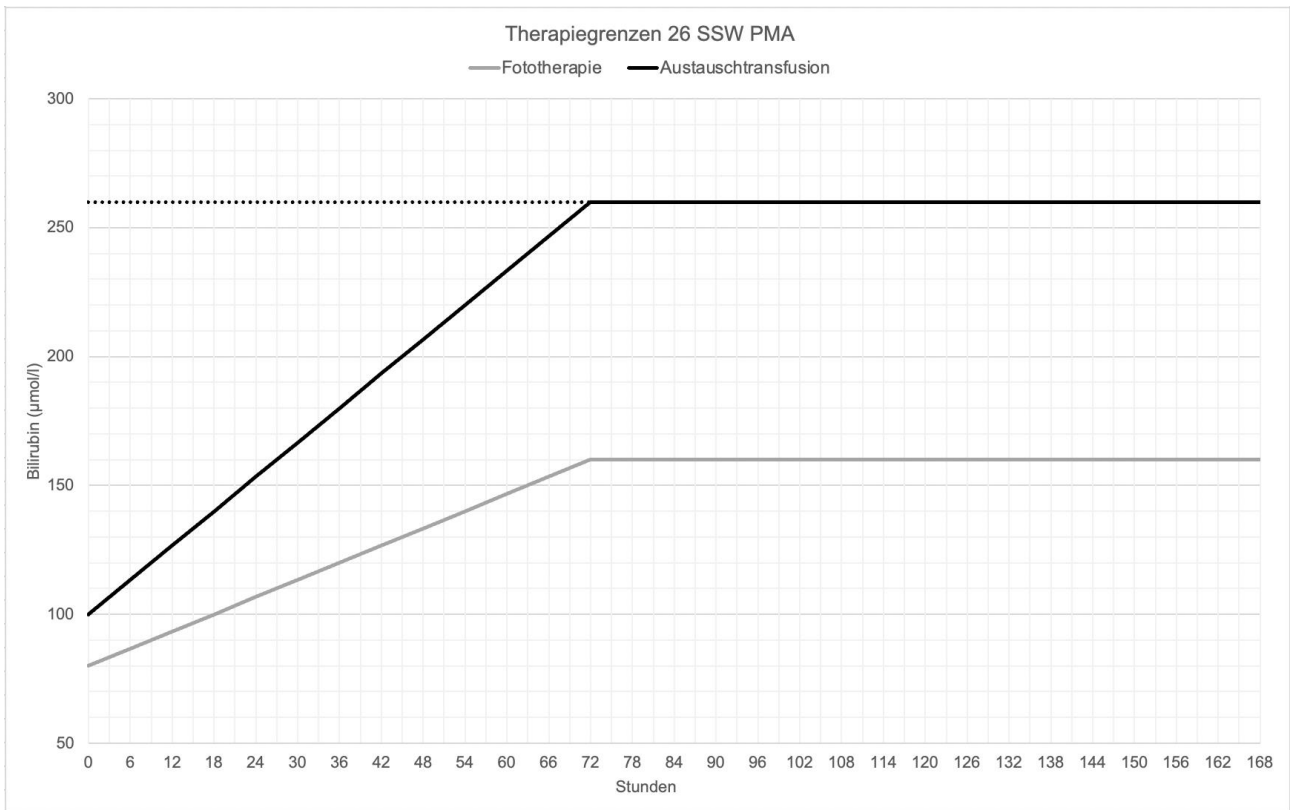
- Elimination der antikörperbeladenen kindlichen Erythrozyten und der freien mütterlichen Antikörper im kindlichen Blut (bei Immunhämolyse wie Rh- und ABO-Inkompatibilität)
- Korrektur der Anämie (insbesondere bei hämolytischen Anämien bei BG-Inkompatibilität und G6P-DH-Mangel)
- Senkung des Serumbilirubins (unabhängig von der Ursache)

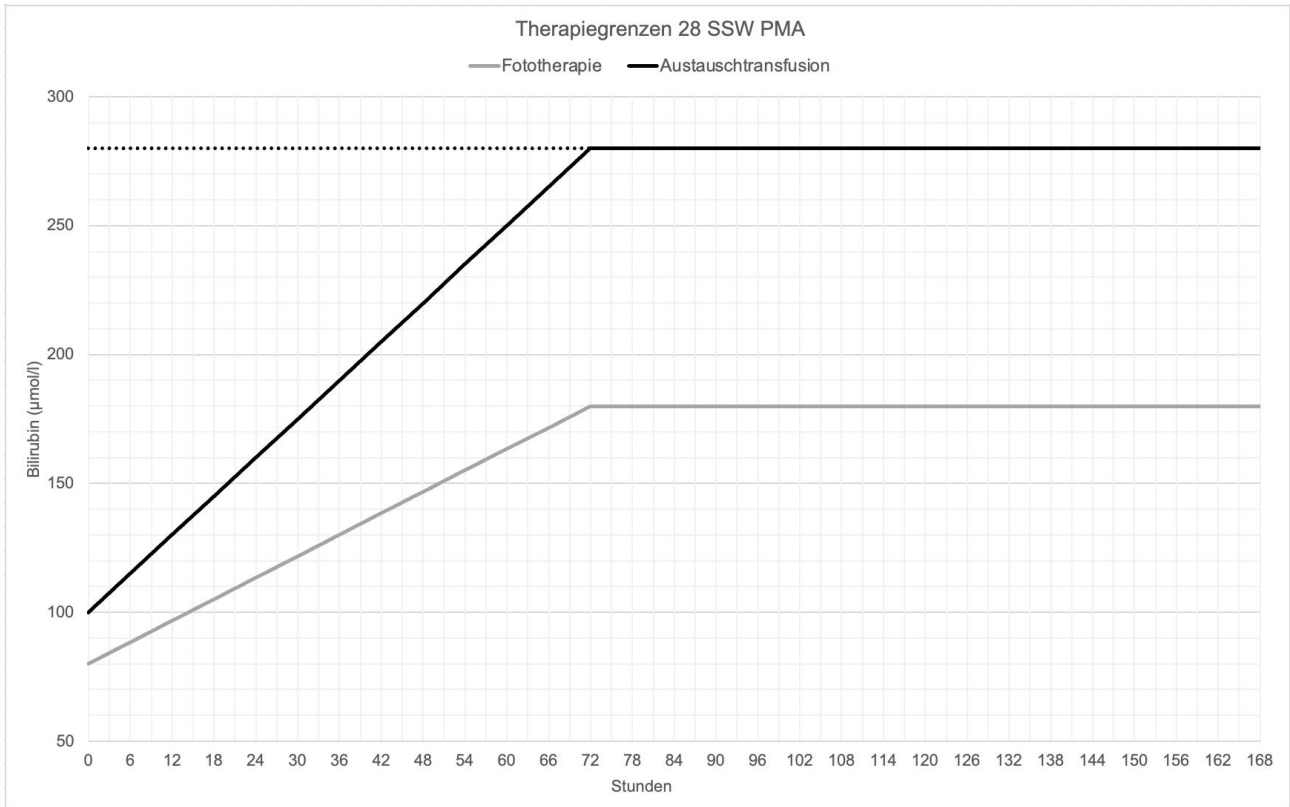
Da die Prozedur mit bedeutenden Nebenwirkungen assoziiert ist, aber wenn indiziert notfallmässig erfolgen soll, ist es wichtig, dass auf den neonatologischen Intensivstationen Protokolle mit genauer Beschreibung des AT-Ablaufes verfügbar sind. Diese Therapieform gilt als intensivmedizinische Massnahme und darf deshalb nur auf neonatologischen oder pädiatrischen Intensivstationen (Level III Kliniken) durchgeführt werden.

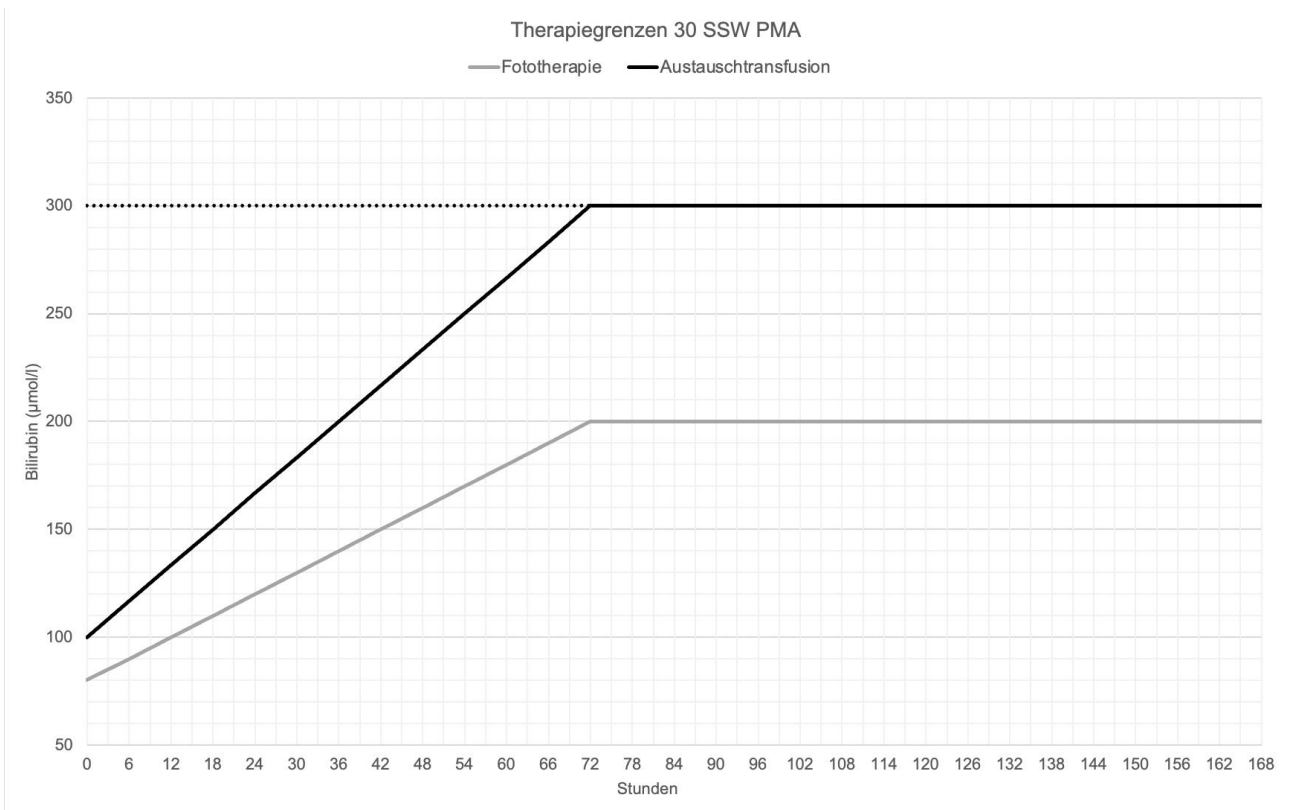
Auch wenn die Austauschtransfusion indiziert ist, soll die intensivierete Fototherapie weitergeführt werden. Da die Vorbereitungen zur AT zeitaufwendig sind (Bestellung vom kompatiblen Blut, Einlage von adäquaten vaskulären Zugängen), empfiehlt es sich eine TSB-Bestimmung im zertifizierten Chemielabor unmittelbar vor Beginn der AT, da es sein kann, dass TSB unter optimalen intensivierten FT unterhalb der AT-Grenze gesunken ist. In diesem Falle ist denkbar, vorerst auf die AT zu verzichten und eine TSB-Kontrolle innerhalb von 2-4h zu planen.

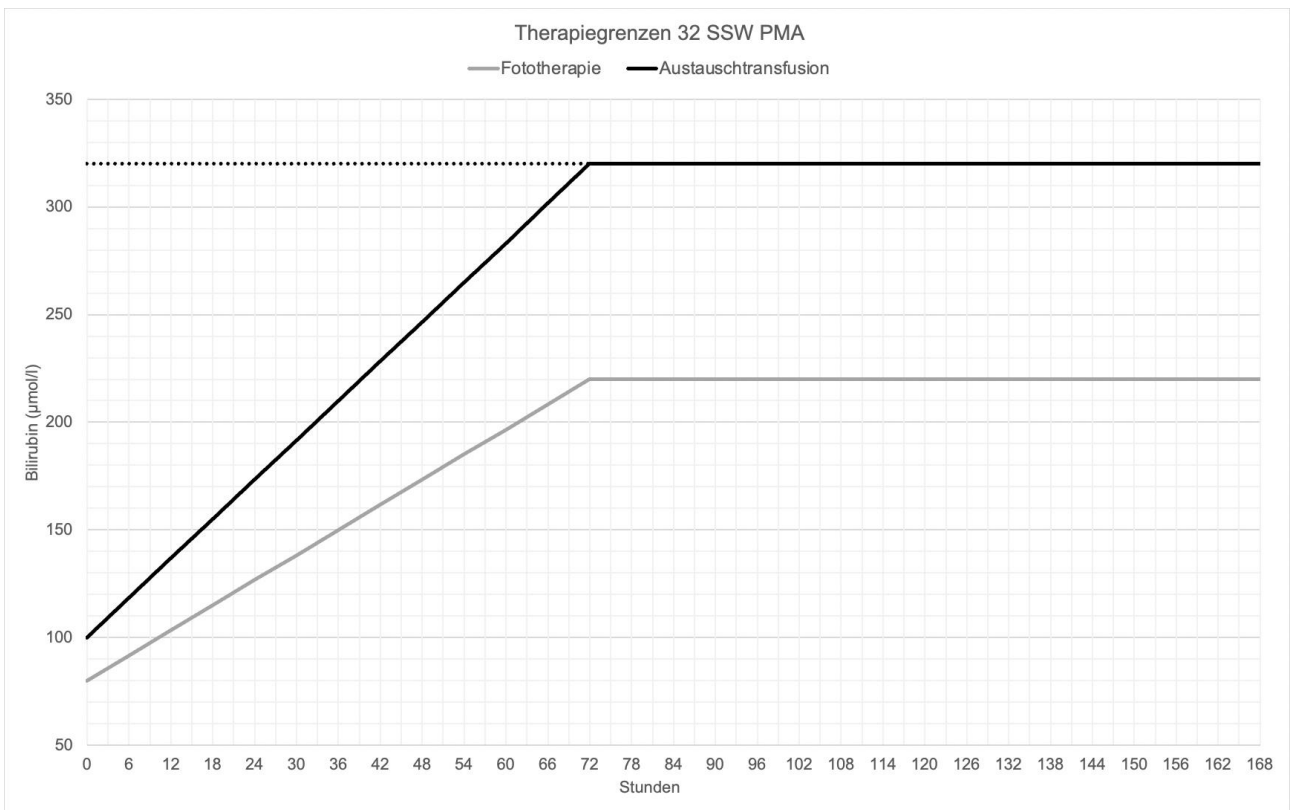
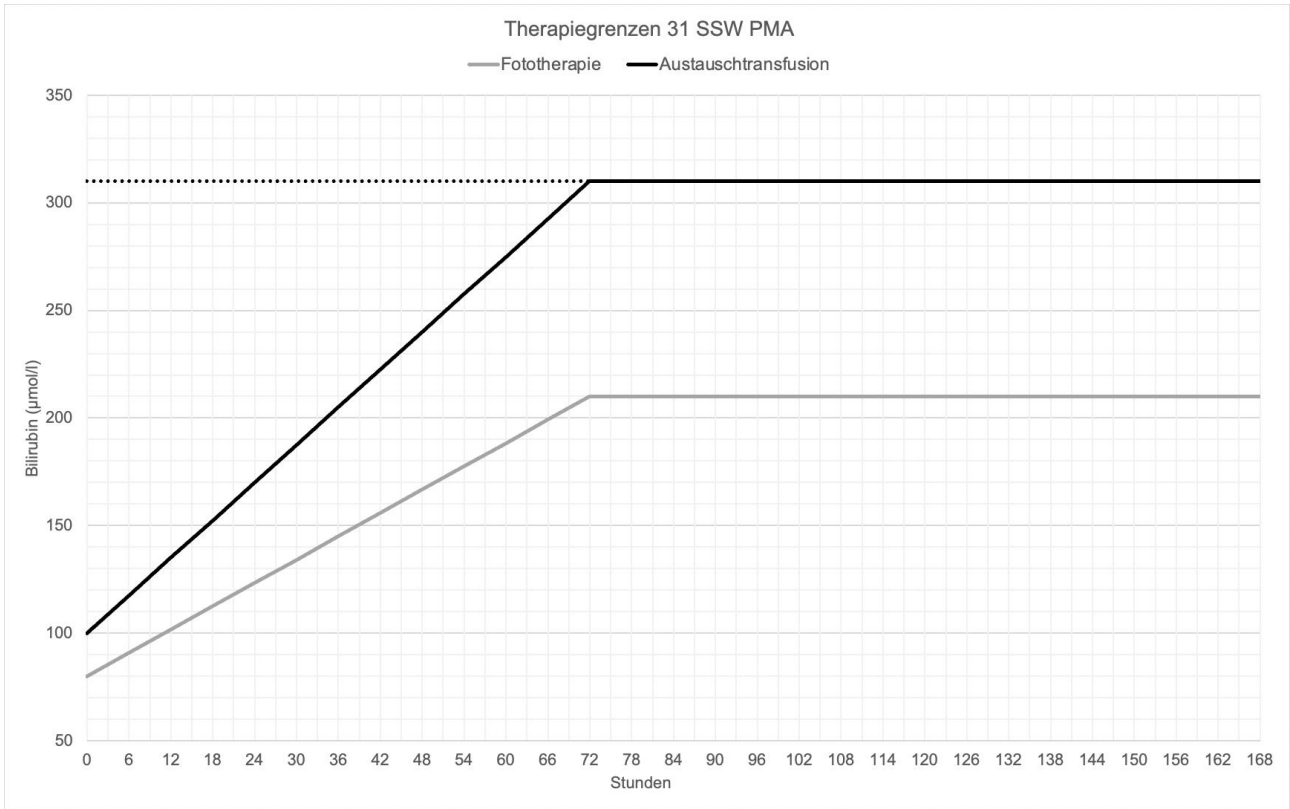


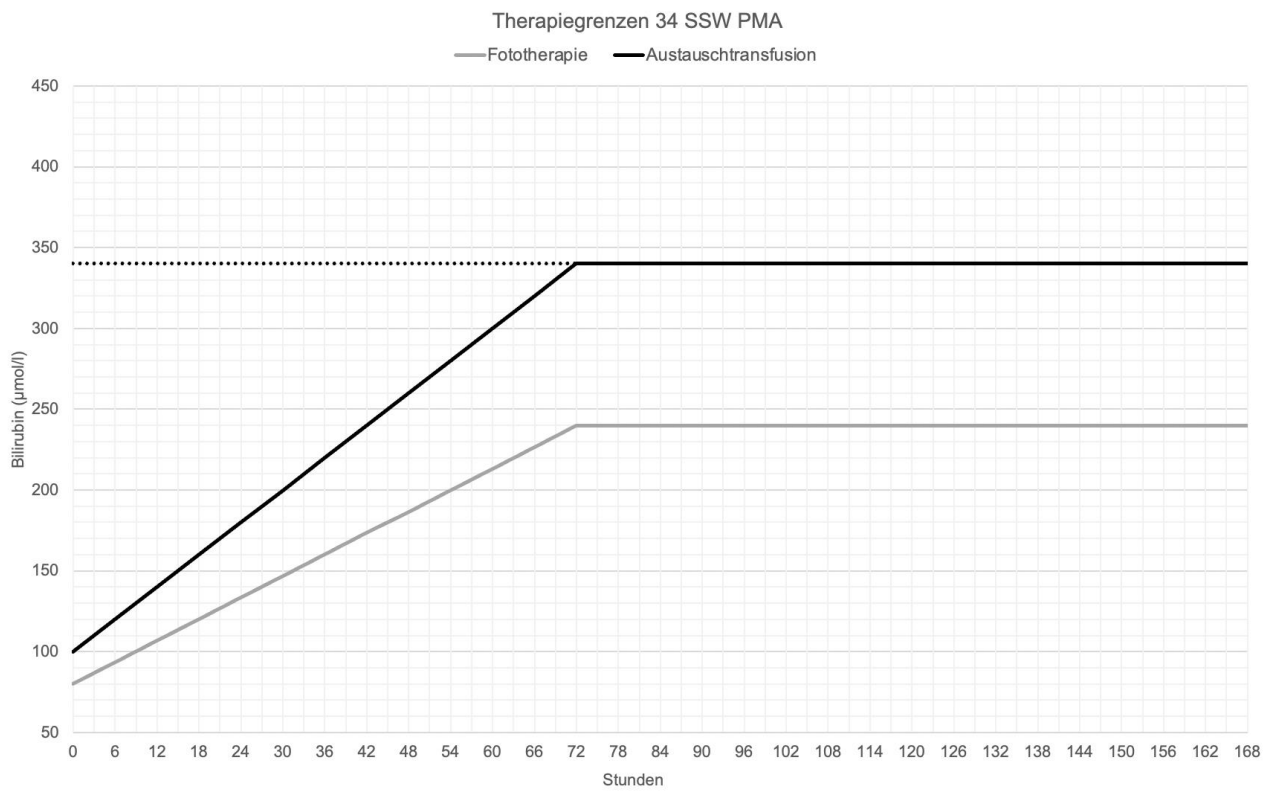
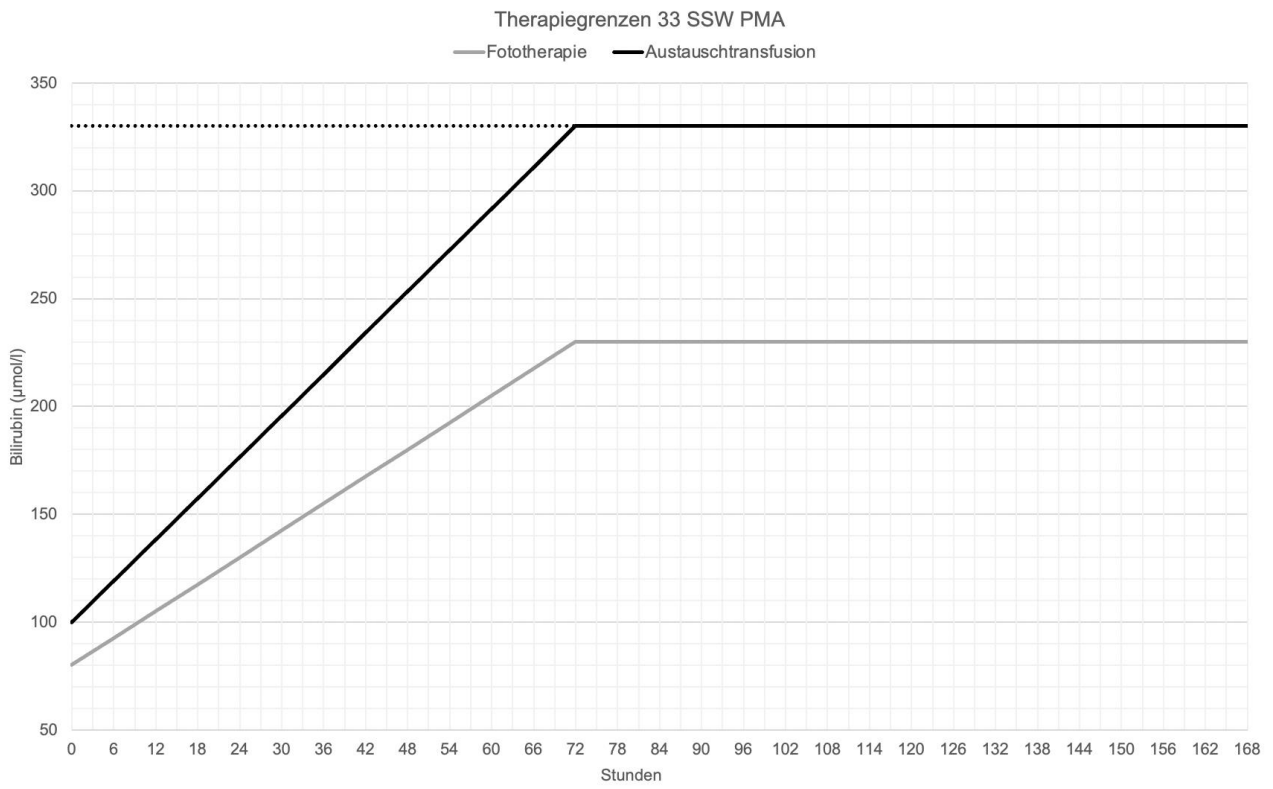


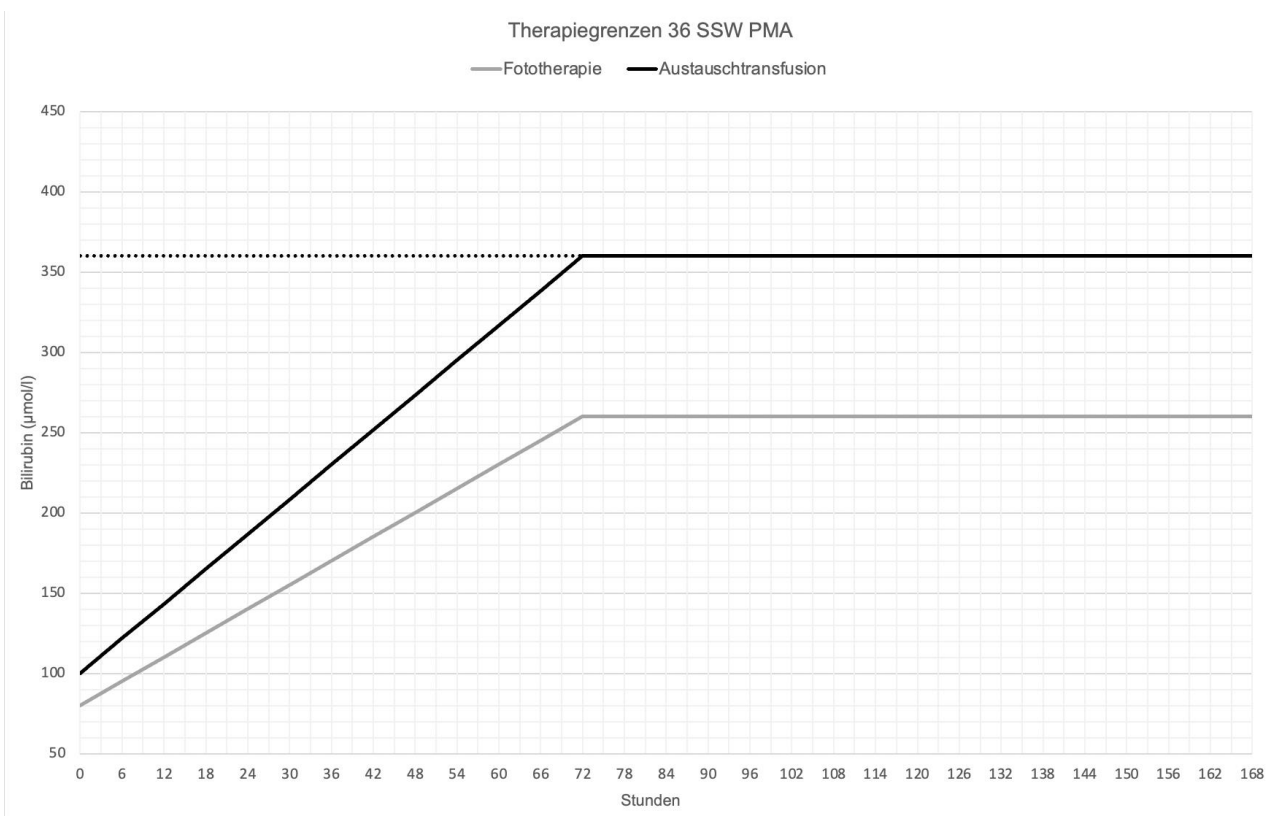
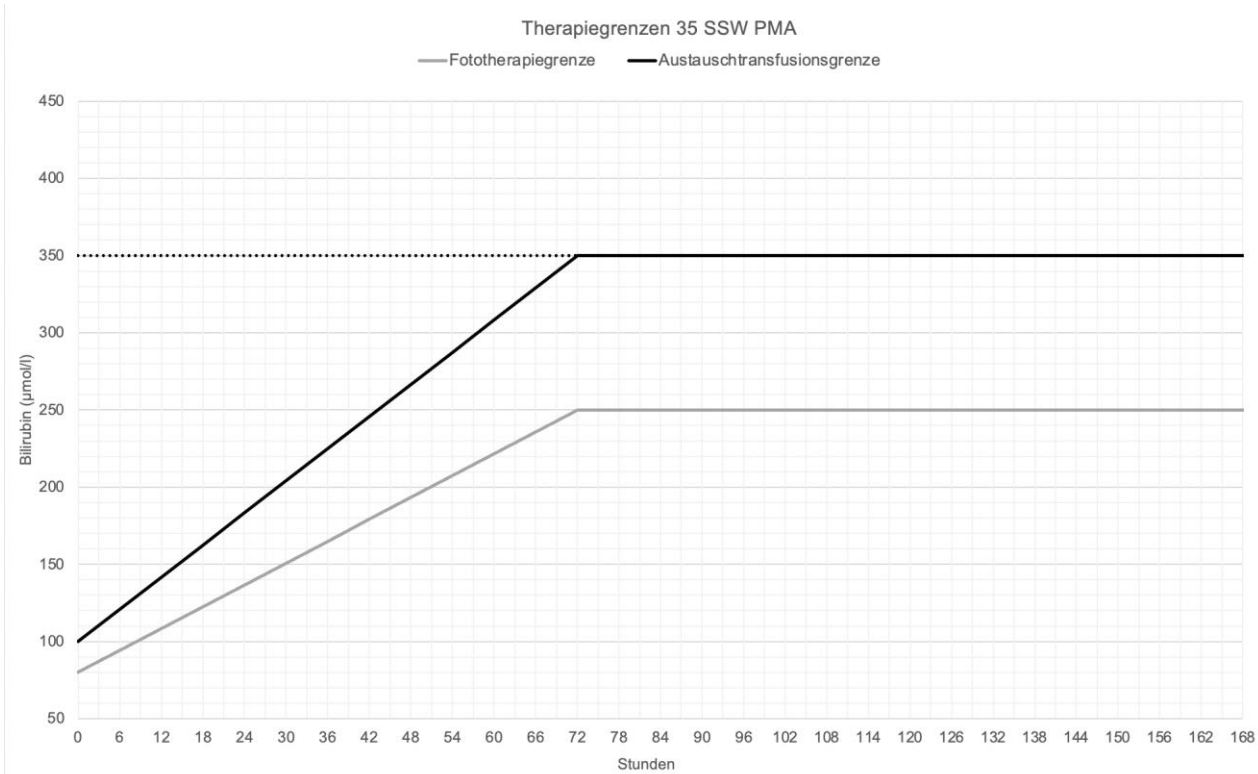


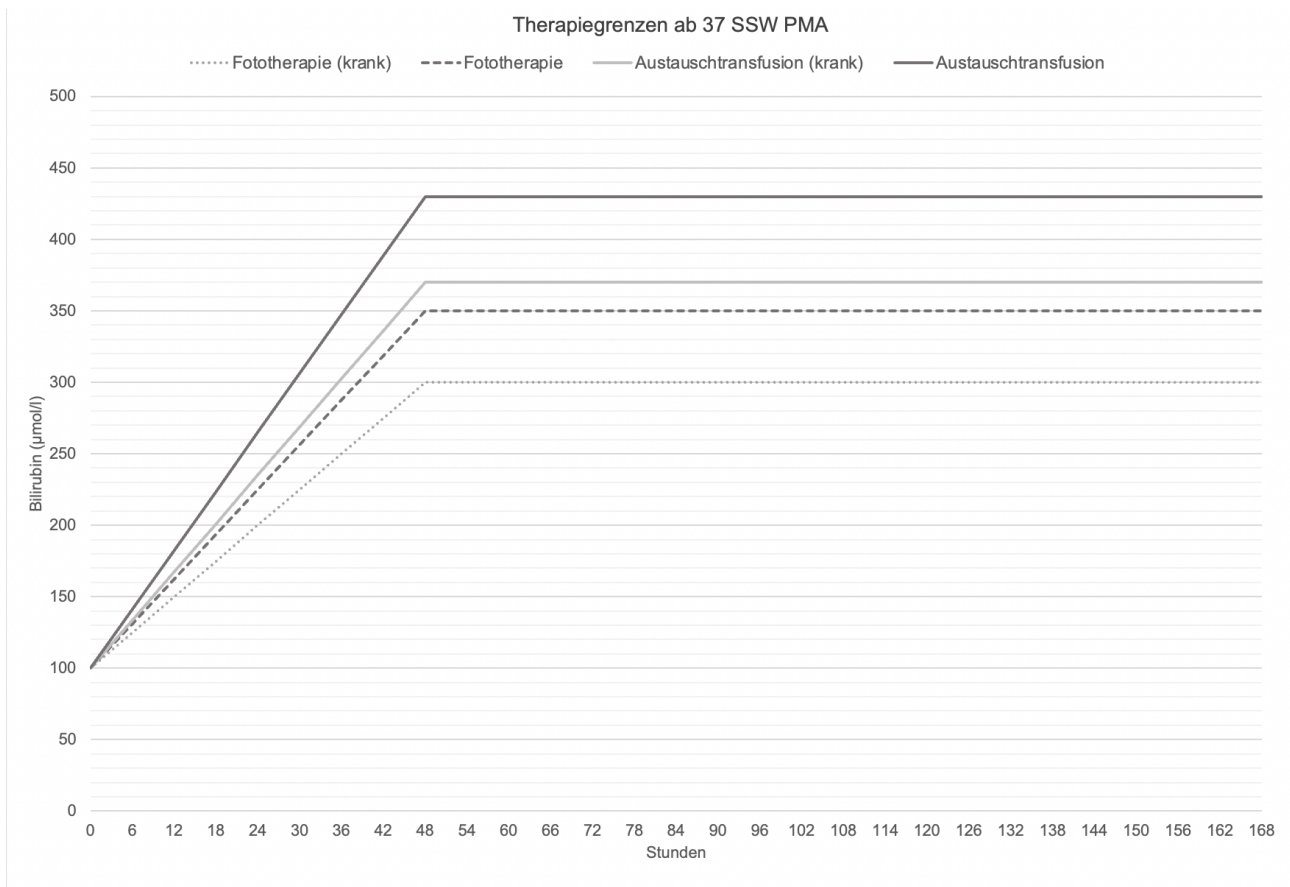












## Literaturverzeichnis

1. 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;3(17):26–9.
2. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *New Engl J Medicine* 2006;354(18):1889–900.
3. Zoubir S, Mieth RA, Berrut S, Roth-Kleiner M, Unit SPS. Incidence of severe hyperbilirubinaemia in Switzerland: a nationwide population-based prospective study. *Archives Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2011;96(4):F310.
4. Roth-Kleiner M, Arlettaz R, Berrut S, Zoubir S. Low Incidence of Severe Hyperbilirubinaemia in Switzerland. Good, but it could be better! Poster presentation, ESPR, 2015, Budapest, Hungary.
5. Hodel M, Crottet SL, Raio L, et al. Empfehlungen zur Anti-D Immunglobulin Gabe in der Schwangerschaft (=Anti-D-Prophylaxe) [Internet]. 2020; Available from: [https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/68\\_Empfehlungen\\_zur\\_Anti-D\\_Immunglobulin\\_Gabe\\_in\\_der\\_Schwangerschaft\\_\\_Anti-D-Prophylaxe\\_.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/68_Empfehlungen_zur_Anti-D_Immunglobulin_Gabe_in_der_Schwangerschaft__Anti-D-Prophylaxe_.pdf)
6. Kaplan M, Hammermann C. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Elsevier, editor. *Workbook in Practical Neonatology*. Elsevier; 2020. p. 65–7.
7. Health NCC for W and C. Neonatal Jaundice [Internet]. 2010; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>
8. Ercin S, Coskun Y, Kayas K, Kavas N, Gursoy T. Positive Direct Antiglobulin Test: Is It a Risk Factor for Significant Hyperbilirubinemia in Neonates with ABO Incompatibility? *Am J Perinat* 2021;

9. Mehta R, Petrova A. Direct antiglobulin test in the prediction of hyperbilirubinemia and predischarge bilirubin levels in infants with mother-infant blood type incompatibility. *Pediatrics Neonatol* 2021;62(4):406–11.
10. Hameed NN, ma AMN, Vilms R, Bhutani VK. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Adverse Short-Term Consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology* 2011;100(1):57–63.
11. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars Fetal Neonatal Medicine* 2015;20(1):6–13.
12. Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2016;43(2):297–311.
13. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, et al. Predischarge Screening for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Identifies Infants Who Need Phototherapy. *J Pediatrics* 2013;162(3):477-482.e1.
14. Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2010;30(Suppl 1):S6–15.
15. 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(1):e170–9.
16. Berns C, Ramsauer B, Goecke T, Bühner C. Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie. 2015; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-007I\\_S2k\\_Hyperbilirubinaemie\\_Neugeborenen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2015-08-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-007I_S2k_Hyperbilirubinaemie_Neugeborenen_Diagnostik_Therapie_2015-08-verlaengert.pdf)
17. Barrington KJ, Sankaran K. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks of gestation). *Paediatr Child Health* 2007;12(5):401–7.
18. Hyperbilirubinemia S on. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297–316.
19. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015. *J Perinatol* 2020;40(2):194–202.
20. Bahr TM, Henry E, Christensen RD, Minton SD, Bhutani VK. A New Hour-Specific Serum Bilirubin Nomogram for Neonates  $\geq 35$  Weeks of Gestation. *J Pediatrics* 2021 Sep;236:28-33.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.039. Epub 2021 May 21. PMID: 34023346
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(1):6–14.
22. Mielsch C, Zimmermann A, Wagner D, Matthes B, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-care determination of neonatal bilirubin with the blood gas analyzer RapidLab 1265. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(10):1455–61.
23. Nambara T, Katayama Y, Enomoto M, et al. Reliability of Total Bilirubin Measurements in Whole Blood from Preterm Neonates Using a Blood Gas Analyzer. *Clin Lab* 2016;62(11/2016):2285–9.
24. Choi H, Corder W, Tefera E, Abubakar K. Comparison of Point-of-Care versus Central Laboratory Testing of Electrolytes, Hemoglobin, and Bilirubin in Neonates. *Am J Perinatol* 2021; Am J Perinatol. 2021 Mar 23. doi: 10.1055/s-0041-1726125.
25. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin Measurement for Neonates: Comparison of 9 Frequently Used Methods. *Pediatrics* 2006;117(4):1174–83.
26. Acar E, Hunc F, Kum T, Eraldemir FC, Kır HM, Baydemir C. Comparison of Total Bilirubin Values Measured with ABL 735 Blood Gas Analyzer and Roche Cobas C8000 Chemistry Analyzer in Age-Segregated Pediatric Patients. *Rev Romana Med Lab* 2019;27(2):137–45.
27. Bratlid D, Nakstad B, Hansen T. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* 2011;100(4):499–505.
28. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013;132(5):871–81.
29. Sánchez-Gabriel MDS-R, Castellanos JLL, Fernández IB, et al. Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Anales De Pediatría Engl Ed* 2017;87(5):294.e1-294.e8.



30. Cucuy M, Juster-Reicher A, Flidel O, Shinwell E. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin in preterm infants before, during, and after phototherapy. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;31(10):1–11.
31. Rubio A, Epiard C, Gebus M, et al. Diagnosis Accuracy of Transcutaneous Bilirubinometry in Very Preterm Newborns. *Neonatology* 2016;111(1):1–7.
32. Luca DD, Dell'Orto V. Patched Skin Bilirubin Assay to Monitor Neonates Born Extremely Preterm Undergoing Phototherapy. *J Pediatrics* 2017;188:122–7.
33. Schmidt ET, Wheeler CA, Jackson GL, Engle WD. Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. *J Perinatol* 2009;29(8):564–9.
34. Weber J, Vadasz-Chates N, Wade C, Micetic B, Gerkin R, Rao S. Transcutaneous Bilirubin Monitoring in Preterm Infants of 23 to 34 Weeks' Gestation. *Am J Perinat* 2021; *Am J Perinatol*. 2021 Jun 14. doi: 10.1055/s-0041-1731277.
35. Afanetti M, Trolli SE dit, Yousef N, Jrad I, Mokhtari M. Transcutaneous bilirubinometry is not influenced by term or skin color in neonates. *Early Hum Dev* 2014;90(8):417–20.
36. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Discrepancies Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements. *Pediatrics* 2015;135(2):224–31.
37. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics* 2016;138(3):e20160907.
38. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous Bilirubin After Phototherapy in Term and Preterm Infants. *Pediatrics* 2014;134(5):e1324–9.
39. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Rozin I, Shinwell ES. Correlation of transcutaneous bilirubinometry (TcB) and total serum bilirubin (TsB) levels after phototherapy. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2014;28(11):1329–31.
40. Shabuj MH, Hossain J, Dey S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;32(5):1–11.
41. Yaser A, Tooke L, Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. *J Perinatol* 2014;34(3):209–12.
42. Agrawal G, Garg K, Sitaraman S, Sarna A. Comparison of Diagnostic Accuracy of Different Sites for Transcutaneous Bilirubin Measurement in Early Preterm Infants. *Indian J Pediatrics* 2019;86(1):32–7.
43. Guidelines QC. Neonatal jaundice [Internet]. 2019; Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/142038/g-jaundice.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf)
44. Cortey A, Renesme L, Raignoux J, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. *Recommandations pour la pratique clinique. Archives De Pédiatrie* 2017;24(2):192–203.
45. Brites D. The Evolving Landscape of Neurotoxicity by Unconjugated Bilirubin: Role of Glial Cells and Inflammation. *Front Pharmacol* 2012;3:88.
46. Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. *Clin Perinatol* 2016;43(2):215–32.
47. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32(9):660–4.
48. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *J Perinatol* 2022;1–7.
49. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78(5):837–43.
50. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1):730–3.
51. Kenaley KM, Greenspan J, Aghai ZH. Exclusive breast feeding and dehydration fever in newborns during the first days of life. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2018;33(4):1–5.
52. Chang R-J, Chou H-C, Chang Y-H, et al. Weight Loss Percentage Prediction of Subsequent Neonatal Hyperbilirubinemia in Exclusively Breastfed Neonates. *Pediatrics Neonatol* 2012;53(1):41–4.
53. Fischer-Fumeaux CJ, Braegger CP, Labrusse C de, et al. Feeding of the healthy neonate.pdf [Internet]. 2021; Available from: [https://www.neonet.ch/application/files/5216/3801/8211/Feeding\\_of\\_the\\_healthy\\_neonate.pdf](https://www.neonet.ch/application/files/5216/3801/8211/Feeding_of_the_healthy_neonate.pdf)

54. Chen Y, Yeh T, Chen C. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int* 2015;57(6):1121–5.
55. Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A Controlled, Randomized, Double-Blind Trial of Prophylaxis Against Jaundice Among Breastfed Newborns. *Pediatrics* 2005;116(2):385–91.
56. Flaherman VJ, Aby J, Burgos AE, Lee KA, Cabana MD, Newman TB. Effect of Early Limited Formula on Duration and Exclusivity of Breastfeeding in At-Risk Infants: An RCT. *Pediatrics* 2013;131(6):1059–65.
57. Goyal P, Mehta A, Kaur J, Jain S, Guglani V, Chawla D. Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;31(20):1–17.
58. Carvalho MD, Lopes JMA. Fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2006;149(4):580–1.
59. Mehta S, Kumar P, Narang A. A Randomized Controlled Trial of Fluid Supplementation in Term Neonates With Severe Hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2005;147(6):781–5.
60. Boo N, Lee H. Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child H* 2002;38(2):151–5.
61. Maisels MJ, Kring EA, Klarr J. Comparison of the Efficacy of Two Fiberoptic Phototherapy Blankets 1064. *Pediatr Res* 1998;43(Suppl 4):183–183.
62. Bugaiski-Shaked A, Shany E, Mesner O, Sergienko R, Wainstock T. The Association between Neonatal Phototherapy Exposure and Childhood Neoplasm. *J Pediatrics* 2022; *J Pediatr.* 2022 Feb 1;S0022-3476(22)00077-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.01.046.
63. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *Pediatrics* 2016;137(6):e20151353.
64. Hansen TWR. Biology of Bilirubin Photoisomers. *Clin Perinatol* 2016;43(2):277–90.
65. Bhutani VK, Newborn C on F and. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):e1046–52.
66. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol* 2020;40(2):180–93.
67. Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013;33(2):126–33.
68. Ebbesen F, Rodrigo-Domingo M, Moeller AM, Vreman HJ, Donneborg ML. Effect of blue LED phototherapy centered at 478 nm versus 459 nm in hyperbilirubinemic neonates: a randomized study. *Pediatr Res* 2021;89(3):598–603.
69. Ebbesen F, Vandborg PK, Donneborg ML. The effectiveness of phototherapy using blue-green light for neonatal hyperbilirubinemia – Danish clinical trials. *Semin Perinatol* 2021;45(1):151358.
70. Aydemir O, Soysaldı E, Kale Y, Kavurt S, Bas AY, Demirel N. Body Temperature Changes of Newborns Under Fluorescent Versus LED Phototherapy. *Indian J Pediatrics* 2014;81(8):751–4.
71. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Db Syst Rev* 2001;(1).
72. Balasundaram P, Nafday S. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Management of Neonatal Hyperbilirubinemia-Has Much Changed? *J Pediatrics* 2002;140(4):431.
73. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandraju H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2015;174(2):177–81.
74. Arnold C, Tyson JE, Pedroza C, et al. Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Jama Pediatr* 2020;174(7):649–56.
75. Zhang M, Tang J, He Y, et al. Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *Bmj Open* 2021;11(1):e040182.
76. Donneborg ML, Vandborg PK, Hansen BM, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Double versus single intensive phototherapy with LEDs in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2018;38(2):154–8.
77. Nizam MA, Alvi AS, Hamdani MM, Lalani AS, Sibtain SA, Bhangar NA. Efficacy of double versus single phototherapy in treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2020;179(6):865–74.
78. Rostenberghe HV, Ho JJ, Lim CH, Hamid IJA. Use of reflective materials during phototherapy for newborn infants with unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Db Syst Rev* 2020;7(7):CD012011.

79. Yang F, Liu Y, Zheng F, Yao Q, Mo W. Efficacy of Circumferential Intensive Phototherapy in Treating Neonatal Hyperbilirubinemia: A Pilot Study. *Am J Perinat* . 2022 Mar;39(4):425-428. doi: 10.1055/s-0040-1717069. Epub 2020 Sep 19.
80. Slater L, Brewer M. Home Versus Hospital Phototherapy for Term Infants with Hyperbilirubinemia: A Comparative Study. *Pediatrics* 1984;(73):515–9.
81. Malwade US, Jardine LA. Home- versus hospital-based phototherapy for the treatment of non-haemolytic jaundice in infants at more than 37 weeks' gestation. *Cochrane Db Syst Rev* 2014;6(6):CD010212.
82. Chang PW, Waite WM. Evaluation of Home Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2020;220:80–5.
83. Chu L, Qiao J, Xu C. Home-Based Phototherapy Versus Hospital-Based Phototherapy for Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pediatr* 2020;59(6):588–95.
84. Pettersson M, Eriksson M, Odling A, Ohlin A. Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: Findings from a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2022 Apr;111(4):760-766. doi: 10.1111/apa.16231. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34932853
85. Teller J, Nelle M. Neugeborenenikterus und Heimfototherapie. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatol* 2008;212(S 1).
86. Joshi S, Lawrence I, Benroy B, Suresh T. Telemedicine as a way forward in Neonatal Jaundice due to the COVID-19 Pandemic. *Clin Exp Pediatrics* 2022 Feb 7. doi: 10.3345/cep.2021.01235.
87. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, Haas M de, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Db Syst Rev* 2018;3(3):CD003313.
88. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Rath MEA, et al. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680–6.
89. Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. Efficacité et tolérance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie néonatale par incompatibilité ABO. Méta-analyse. *Archives De Pédiatrie* 2014;21(9):976–83.
90. Romagnoli C, Barone G, Pratesi S, et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinaemia of newborn infants  $\geq$  35 weeks' gestational age. *Ital J Pediatr* 2014;40(1):11.
91. Lucey J. Changing Concepts Regarding Exchange Transfusions and Neonatal Jaundice. *Clin Obstet Gynecol* 1971;14(2):586.
92. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A Decline in the Frequency of Neonatal Exchange Transfusions and Its Effect on Exchange-Related Morbidity and Mortality. *Pediatrics* 2007;120(1):27–32.
93. Wolf MF, Childers J, Gray KD, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2020;40(10):1506–12.