

Phototherapie und Phenobarbitalbehandlung bei Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität

Von

K. MENZEL, K. SCHAMBACH und B. TÖPKE

Kinderklinik der Medizinischen Akademie Erfurt

Eingegangen am 3. Juli 1974

Der Einfluß „ikterusprophylaktischer“ Maßnahmen (Enzyminduktion mittels Phenobarbital und Phototherapie) wurde bei insgesamt 52 Kindern mit Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen untersucht. Dabei zeigte sich, daß bei leichteren Verlaufsformen der Erythroblastose (15 Neugeborene, bei denen unmittelbar postnatal keine Austauschtransfusion indiziert war) bereits die alleinige Phenobarbitalbehandlung einen signifikanten Einfluß auf Bilirubinspiegel und Austauschhäufigkeit aufweist. Die zusätzliche Phototherapie (17 Patienten) führte im Vergleich zu letztgenannter Gruppe nur zu einer mäßigen Verbesserung der Ergebnisse.

Bei schweren Verlaufsformen der Erythroblastose (20 Neugeborene, bei denen unmittelbar postnatal eine und z. T. wenige Stunden später eine zweite bzw. dritte Austauschtransfusion erforderlich war) steht im Vergleich mit einer entsprechenden Kontrollgruppe der Effekt der Austauschtransfusion im Vordergrund. Zusätzliche Blaulichtbestrahlung und Phenobarbitalbehandlung wiesen bei diesen Kindern nur einen relativ geringen Effekt auf.

Im Schrifttum der letzten Jahre liegen aufbauend auf den Untersuchungen von CREMER und Mitarb. [8] zahlreiche Publikationen über den bilirubinsenkenenden Effekt der Blaulichtbestrahlung Früh- und Neugeborener vor [5, 9, 13, 21, 25, 26]. Bei Abwägung der Vorteile der Phototherapie mit ihren bislang bekannten unerwünschten Lichteffekten [2, 3, 6, 7, 12, 23, 30] auf der einen und den vielfältigen Komplikationen der Blutaustauschtransfusion [20] auf der anderen Seite halten wir aufgrund eigener Untersuchungen in Übereinstimmung mit LUCEY [17] bzw. FRANKE und Mitarb. [10] die Blaulichtbestrahlung ikterischer Neugeborener für eine wertvolle Bereicherung des therapeutischen Spektrums.

In Ergänzung zu eigenen Untersuchungen über die Phototherapie bei ikterischen Neu- und Frühgeborenen [19] bzw. den Einfluß von enzyminduktionswirkenden Medikamenten auf den Verlauf der Rh-Erythroblastose [18] prüften wir:

1. den Effekt einer kombinierten Phenobarbital- und Phototherapie auf Serumbilirubinspiegel und Häufigkeit der Austauschtransfusionen bei Kindern mit serologisch nachgewiesener Rh-Inkompatibilität, bei denen unmittelbar postnatal kein Blutaustausch indiziert war,

2. den Einfluß der Phototherapie und Phenobarbitalbehandlung auf den weiteren Verlauf des Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum bei Neuge-

borenen, die aufgrund hoher Bilirubinwerte im Nabelschnurblut bzw. im Serum post partum und an den ersten beiden Lebenstagen einer bzw. mehreren Blutaustauschtransfusionen unterzogen werden mußten.

MATERIAL UND METHODE

Zu den nachfolgend aufgeführten Untersuchungen wurden insgesamt 70 Reifgeborene (Geburtsgewicht über 2 501 g, Gestationsalter 37 vollendete Wochen und mehr) mit einer serologisch nachgewiesenen D-Erythroblastose ausgewählt, die nicht unmittelbar post partum einer Blutaustauschtransfusion unterzogen werden mußten. Frühgeborene wurden in der Versuchs- und der Kontrollgruppe nicht erfaßt.

Als Indikation zur Austauschtransfusion nahmen wir die von SCHELLONG [29] in Anlehnung an das Polaček-Diagramm genannten Serumbilirubinspiegel unabhängig von der Antikörpertiterhöhe. 17 der Probanden (Geburtsjahrgänge 1972, 1973, 1. Halbjahr 1974) erhielten vom 1. Lebenstag an durchschnittlich 5–8 mg/kg/die Phenobarbital oral über 4 Tage; zusätzlich erfolgte eine dreitägige intermittierende Blaulicht-Bestrahlung (Wechsel von 2stündiger Bestrahlung mit 2stündiger Pause unter entsprechender Kontrolle der Körpertemperatur und Schutz der Augen) mittels eines selbstgebauten Gerätes, bestehend aus 3 Leuchtstoffröhren a 40 W (Hersteller der Blaulicht-Lampen Firma Narva, Berlin; Abstand der Lichtquellen vom Kind ca. 1 m).

Als Kontrollgruppen dienten 38 in den Jahren 1969 und 1970 Geborene mit einer serologisch bestätigten Rh-Erythroblastose, bei denen keine Ikterusprophylaxe durchgeführt worden war, sowie 15 Probanden gleicher Gewichtsgruppe und gleichen Gestationsalters (Geburtsjahr 1971), die nur mit Phenobarbital in der oben beschriebenen Weise behandelt wurden [18].

In einer 2. Studie wurde bei 20 Neugeborenen (Jahrgänge 1972 bis 1974) der Einfluß einer kombinierten Therapie von Blaulicht und Phenobarbital auf den weiteren Verlauf der Rh-Erythroblastose nach erfolgtem Blutaustausch ge-

prüft. Um eine möglichst homogene Gruppe hinsichtlich Hämolyserate zu erhalten, wurden nur zweit- und drittgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2 501 g und einer Tragzeit über 37 Wochen ausgewählt, die während der ersten Lebenstage einer bzw. mehrfachen Austauschtransfusionen unterzogen werden mußten. Als Vergleich dienten 29 unter gleichen Bedingungen ausgewählte Neugeborene der Jahrgänge 1969/1970, bei denen zusätzlich zur Austauschtransfusion nicht simultan die kombinierte Phenobarbital-Blaulichttherapie durchgeführt wurde.

Der Serumbilirubinspiegel wurde bei sämtlichen Kindern zum Teil mehrfach täglich kontrolliert; der folgenden Auswertung wurden die maximal bestimmten Werte zwischen 2. und 6. Lebenstag zugrundegelegt. Als Maß des Therapieeffektes werteten wir die im Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Probanden nachweisbaren Differenzen in der Höhe der Serumbilirubinspiegel und die sich daraus ergebenden Indikationen zur Austauschtransfusion.

ERGEBNISSE

1. Einfluß einer kombinierten Phenobarbital-Phototherapie auf die Höhe des Serumbilirubinspiegels und die Anzahl der Austauschtransfusionen bei Neugeborenen mit serologisch nachgewiesener D-Erythroblastose, die nicht unmittelbar post partum einer Austauschtransfusion unterzogen werden mußten

In Abb. 1 sind die zwischen dem 2. und 6. Lebenstag ermittelten maximalen Serumbilirubinspiegel der untersuchten drei Probandenkollektive zusammengefaßt. Während bei 22 von 38 unbehandelten Kindern Bilirubinwerte über 16 mg% und in 17 Fällen Bilirubinspiegel über 20 mg% bestimmt wurden, führte die alleinige Phenobarbitalbehandlung zu einer signifikanten Ab-

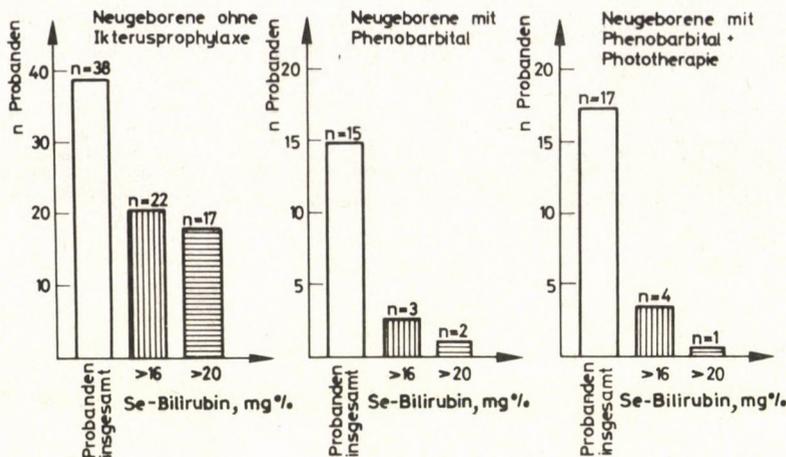


Abb. 1. Maximale Serumbilirubinspiegel in Abhängigkeit von der Art der Ikterusprophylaxe bei Neugeborenen mit Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität, die nicht unmittelbar postnatal einer Austauschtransfusion unterzogen werden mußten

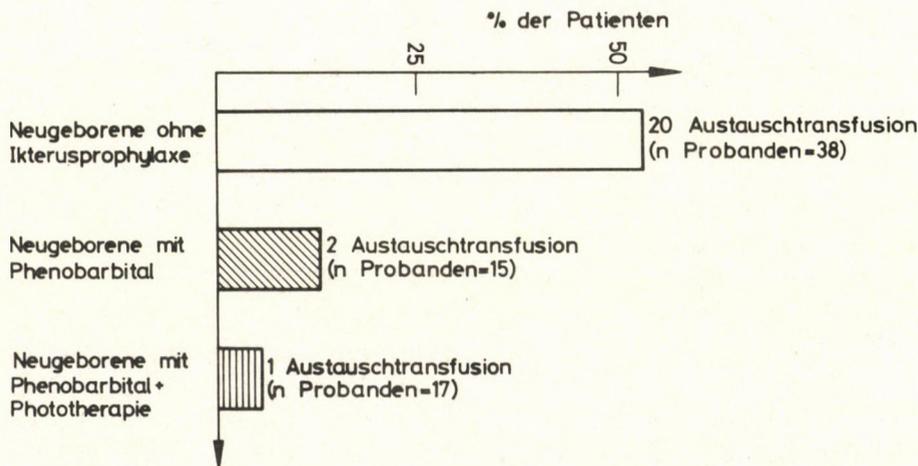


Abb. 2. Häufigkeit von Austauschtransfusionen bei Neugeborenen mit Morbus haemolyticus neonatorum in Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Ikterusprophylaxe

nahme ($p < 0,05$) der maximalen Bilirubinwerte (Serumbilirubin über 16 mg% in 3, über 20 mg% in 2 von 15 Fällen). Die zusätzliche Blaulichtbestrahlung erbrachte nur eine geringfügige Verbesserung der Ergebnisse, die sich jedoch nicht signifikant von denen der Kinder mit alleiniger Phenobarbitalbehandlung unterscheidet. Auch bezüglich der Zahl der zwischen 2. und 6. Lebens-

tag indizierten Austauschtransfusionen ist eine signifikante ($p < 0,05$) Abnahme unter der enzyminduktorischen Behandlung nachweisbar (Abb. 2). Die zusätzliche Blaulichtbestrahlung führte hier ebenfalls nur zu einer geringfügigen – sich wiederum nicht signifikant von den nur phenobarbitalbehandelten Kindern unterscheidenden – Verminderung der Austauschtransfusionshäu-

TABELLE I

Einfluß einer kombinierten Therapie mit Phenobarbital und Blaulicht auf die Häufigkeit von Austauschtransfusionen und die nach ein- oder mehrmaligem Blutaustausch erneut ansteigenden Serumbilirubinspiegel bei Neugeborenen mit D-Erythroblastose

	Anzahl der Patienten	Zahl der Austauschtransf.	Durchschnittliche Austauschrate/Kind	Serumbilirubin > 14 mg% (4. Lebenstag)
Versuchsgruppe	20	31	1,56	5
Kontrollgruppe	29	51	1,76	13

TABELLE II

Einfluß einer kombinierten Phenobarbital-Phototherapie nach postnatal erfolgter einmaliger Austauschtransfusion auf die Serumbilirubinspiegel und die Zahl der indizierten Wiederholungsaustauschtransfusionen.

	Anzahl der Patienten	Serumbilirubin > 14 mg% (4. Lebenstag)	Wiederholungsaustausch-Transfusionen nach 4. Lebenstag
Versuchsgruppe	11	2	1
Kontrollgruppe	16	7	4

figkeit. Während von 15 Patienten, die vom ersten Lebenstag an mit Phenobarbital behandelt wurden, in 2 Fällen Blutaustauschtransfusionen erforderlich waren, war dies nur bei 1 von 17 untersuchten Kindern mit kombinierter Phenobarbital-Phototherapie der Fall (Abb. 2).

2. Weiterer Verlauf der Rh-Erythroblastose unter einer kombinierten Therapie (Phototherapie-Phenobarbital) nach ein- bis mehrfacher Austauschtransfusion

Eine kombinierte Therapie mit Blaulicht und Phenobarbital nach unmittelbar postnatal erforderlichen ein- bzw. mehrfachen Austauschtransfusionen infolge starker Hämolyse bewirkte einen deutlichen Abfall des Serumbilirubinspiegels am 4. Lebenstag im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe (Tab. I). Die Austauschrate pro Kind

konnte dadurch von 1,76 auf 1,56 gesenkt werden. Serumbilirubinspiegel über 14 mg% waren nur bei einem Viertel der behandelten Neugeborenen zu beobachten, während bei den Patienten der Kontrollgruppe in der Hälfte der Fälle diese Grenze überschritten wurde.

Bei einer Selektion von Neugeborenen, die nur in den ersten 24 Stunden eine Austauschtransfusion erhielten, wird dieser Effekt deutlicher. Unter einer kombinierten Therapie war nur bei 1 von 11 Kindern wegen erneut angestiegenen Serumbilirubinspiegels am 4. Lebenstag eine wiederholte Austauschtransfusion erforderlich, während dies bei der unbehandelten Gruppe bei 4 von 16 Patienten notwendig war (Tab. II).

Die Differenzen der in Tabelle I und II angeführten Ergebnisse wiesen jedoch bei den relativ kleinen Probandenzahlen keine Signifikanz auf.

DISKUSSION

Enzyminduktion und Blaulichtbestrahlung bieten heute die Voraussetzung dafür, bei einer großen Zahl Früh- und Neugeborener mit transitorischer Hyperbilirubinämie die Blutaustauschtransfusion zu vermeiden. Seit gesetzlicher Einführung der Anti-D-Prophylaxe 1971 in der DDR ist auch die Anzahl der Kinder mit Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität deutlich geringer geworden: Während im Zeitraum vom 1.1.1969 bis 31.12.1970 noch insgesamt 99 Patienten deshalb in unserer Klinik behandelt werden mußten, waren es vom 1.1.1972 bis 30.5.1974 nur noch 56.

Der routinemäßig zur Diagnostik der Rh-Erythroblastose herangezogene Race-Coombs-Test ist zwar die verlässlichste Untersuchung zur Erkennung der mütterlichen Sensibilisierung; seine Titerhöhe läßt jedoch weder im mütterlichen noch im kindlichen Blut sichere prognostische Rückschlüsse zu [11, 28, 29, 31]. In Kenntnis des unterschiedlich schweren Verlaufes der Rh-Erythroblastose unabhängig von der im Einzelfall ermittelten Titerhöhe hat sich in den vergangenen Jahren eine abwartende Haltung bei der Indikation zur Austauschtransfusion durchgesetzt [29]. Die Analyse unseres Krankengutes der Jahre 1969 bis 1974 zeigte, daß dadurch bei etwa 50% der in Erfurt geborenen erkrankten Neugeborenen ein Blutaustausch am 1. Lebenstag nicht erforderlich war [18].

Untersuchungen über den Einfluß enzyminduktorisch wirkender Medikamente auf den Ikterus bei Kindern mit

Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität [15, 18, 22] erbrachten übereinstimmend einen signifikanten Abfall der Serumbilirubinkonzentrationen und der Zahl notwendiger Austauschtransfusionen.

Der bilirubinsenkende Effekt der Phototherapie bei der transitorischen Hyperbilirubinämie Neu- und Frühgeborener ist heute unumstritten [10, 16, 19, 24]. Wie unsere hier dargelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, ist die Blaulichtbestrahlung bei phenobarbitalbehandelten Neugeborenen mit D-Erythroblastose, bei denen unmittelbar post partum keine Austauschtransfusion notwendig war, jedoch nur von relativ geringer zusätzlicher Wirkung sowohl auf die Zahl der indizierten Austauschtransfusionen als auch auf die ermittelten maximalen Serumbilirubinspiegel. Dabei soll nicht unerwähnt bleiben, daß unter der Kombination Phenobarbital-Phototherapie nur noch bei 1 von 17 Kindern der untersuchten Gruppe ein Blutaustausch notwendig wurde. Bei den unmittelbar postnatal einer Austauschtransfusion unterzogenen Patienten steht im weiteren Verlauf der Effekt des in den ersten Lebensstunden und -tagen durchgeführten 1., 2. und gar 3. Blutaustausches im Vordergrund. Bei einer durchschnittlich ausgetauschten Blutmenge von 200 ml/kg Körpergewicht und einer Austauschgeschwindigkeit von 150 ml/kg Körpergewicht/h ist in der Mehrzahl der Fälle auch ohne weitere Therapie nach dem 3. Lebenstag nur noch ein geringer Bilirubinanstieg zu verzeichnen. Phototherapie und Phenobarbitalbehandlung bewirken bei dieser Gruppe in Überein-

stimmung mit REID [27] zwar eine mäßige Abnahme sowohl der durchschnittlichen Austauschhäufigkeit als auch der Anzahl der zwischen 3. und 5. Lebenstag indizierten Wiederholungs-Austauschtransfusionen; gleiches gilt für die zwischen 3. und 5. Lebenstag erreichten maximalen Serumbilirubinspiegel, die Differenzen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe sind jedoch bei den verhältnismäßig kleinen Probandengruppen statistisch nicht zu sichern.

Der Verlauf der Rh-Erythroblastose wird hauptsächlich durch die Hämolyserate und nur in zweiter Linie durch die Ausscheidungsschwäche der Leber bestimmt. Mittels Phenobarbitalbehandlung und/oder Phototherapie können wir zwar in gewissem Maße die Bilirubinausscheidung erhöhen, die Grundkrankheit bleibt aber unbeeinflusst. Der Erfolg sämtlicher „ikterusprophylaktischer“ Maßnahmen bei Neugeborenen mit Morbus haemolyticus neonatorum ist im wesentlichen vom Verhältnis zwischen verstärktem Bilirubinanstieg infolge Hämolyse und der Kapazität der Bilirubinausscheidung (Esterbildung bzw. Photo-Oxidation) abhängig.

Bei schweren Verlaufsformen mit hoher Hämolyserate steht nach wie vor neben der frühzeitigen pränatalen Diagnostik der ein- oder mehrmalige Blutaustausch im Mittelpunkt der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen.

Blaulichtbestrahlung und Enzyminduktion können bei solchen Patienten nur als eine unterstützende Therapie betrachtet werden, die keinesfalls den Blutaustausch ersetzen können. Bei leichteren Verlaufsformen der D-Erythroblastose mit geringer ausgeprägter

Hämolyse kann dagegen durch ikterusprophylaktische Maßnahmen das Krankheitsbild deutlich beeinflusst werden. Durch die Kombination verschiedener Methoden, wie beispielsweise Enzyminduktion und Blaulichtbestrahlung ist jedoch das jeweilige Ergebnis nur noch begrenzt zu verbessern. Dabei darf auch nicht unberücksichtigt bleiben, daß das Bilirubin selbst einen wesentlichen enzyminduktorischen Effekt ausübt und somit der Ikterus praecox die Reifung des an der Bilirubinausscheidung beteiligten Enzymsystems beschleunigt [1,2].

LITERATUR

1. BAKKEN, A.F., FOG, J.: Bilirubin conjugation in the newborn. *Lancet* **1**, 1280 (1967).
2. BAKKEN, A.F.: Bilirubin excretion in newborn human infants. *Acta paediat. scand.* **59**, 148 (1970).
3. BALLOWITZ, L.: Ursachen der Wachstumsstörung junger Ratten während der Bestrahlung mit blauem Licht. (*M Schr. Kinderheilk.* **120**, 93 (1972).
4. BALLOWITZ, L., NATZSCHKA, J.: Neugeborenenhyperbilirubinaemie. *Pädiat. u. Pädol.* **6**, 342 (1971).
5. BEHRMAN, R.E., MSIA, D. Y. Y.: Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinaemia. *J. Pediat.* **75**, 718 (1969).
6. BLACKBURN, M.G., ORZALESI, M.M., PIGRAM, P.: Effect of light on bilirubin and fetal red blood cells in vitro. *Proc. VIII. Int. Congr. Pediatrics, Wien 1971, Bd. I, S. 381.*
7. BLACKBURN, M.G., ORZALESI, M.M., PIGRAM, P.: Effect of light on fetal red blood cells in vivo. *J. Pediat.* **80**, 640 (1972).
8. CREMER, R.J., PERRYMAN, P.W., RICHARDS, D.H.: Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* **1**, 1094 (1958).
9. DIAMOND, I.F., SCHMIDT, R.: Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Arch. Neurol. (Chic.)* **18**, 699 (1968).
10. FRANKE, P., BREYER, H.-G., HODR, R.: Phototherapie bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht. *Klin. Pädiat.* **184**, 461 (1972).

11. GMYREK, D., RÜTTIG, CH., SCHUBERT, S., SYLLM-RAPOPORT, I.: Zur Klinik der Rh-Inkompatibilität. II. Diskrepanz zwischen hohem Anti-D-Titer und anfänglich leichtem Morbus haemolyticus neonatorum. Dtsch. Gesundh.-Wes. **26**, 687 (1971).
12. HODGMAN, J., TEBERG, A.: Effect of phototherapy in low birth weight infants on growth and development at 2 years. Clin. Res. **24**, 224 (1971).
13. HODR, R.: Phototherapy of hyperbilirubinemias in premature newborns. Cs. Pediat. **26**, 2 (1971).
14. JOHNSON, I. (Herausg.): Symposium on bilirubin metabolism in the newborn. Year Book Publishers, Chicago 1969.
15. KINTZEL, H.W., HINKEL, G.K., SCHWARZE, R., HÄNDEL, A., BÖTTGER, D.: Die Behandlung des Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum mit der Enzyminduktorenkombination Phenobarbital/Nicethamid. Dtsch. Gesundh.-Wes. **27**, 1405 (1972).
16. LUCEY, J.F.: Neonatal jaundice and phototherapy. Pediat. Clin. N. Amer. **19**, 827 (1972).
17. LUCEY, J.F., FERREIRO, M., HEWITT, J.: Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics **41**, 1047 (1968).
18. MENZEL, K., BRAUN, W.: Enzyminduktion mittels Phenobarbital bei Neugeborenen mit Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh-Inkompatibilität. Dtsch. Gesundh.-Wes. **27**, 372 (1972).
19. MENZEL, K., SCHAMBACH, K.: Fototherapie bei ikterischen Neu- und Frühgeborenen. Dtsch. Gesundh.-Wes. **29**, 408 (1974).
20. MENZEL, K., BUTTENBERG, H., SCHOLZ, E., WALCH, R.: Früh- und Spät komplikationen nach Nabelgefäßsondierungen bei Neugeborenen. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **13**, 203 (1972).
21. METZE, H.: Zur Behandlung der Hyperbilirubinaemie Früh- und Neugeborener mittels Phenobarbital sowie Lichttherapie. Arch. Kinderheilk. **183**, 315 (1971).
22. McMULLIN, G.P., HAYES, M.F., ARORA, S.C.: Phenobarbitone in Rhesus haemolytic disease. A controlled trial. Lancet **2**, 949 (1970).
23. OH, W., KARECKI, H.: Phototherapy and insensible water loss in the newborn infant. Amer. J. Dis. Child. **124**, 230 (1972).
24. OBES-POLLERI, J.: Phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. Arch. Pediat. Urug. **38**, 601 (1967).
25. PETERMANN, H.D.: Nachuntersuchungen von Kindern, die als Neugeborene wegen einer Hyperbilirubinaemie mit Blaulicht behandelt wurden. Kinderärztl. Prax. **39**, 271 (1971).
26. PETERMANN, H.D., ERGE, D.: Untersuchungen zum Einfluß von Blaulicht auf den Bilirubin-stoffwechsel beim Icterus gravis neonatorum. Kinderärztl. Prax. **38**, 156 (1970).
27. REID, M.: Phototherapy in rhesus haemolytic disease. Lancet **1**, 879 (1972).
28. ROTH, N.: Statistische Analyse der Rhesus- und ABO-Unverträglichkeiten von 1947-1956. Schweiz. med. Wschr. **88**, 446 (1958).
29. SCHELLONG, G.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit des Polacek-Diagramms für die Indikation zur Austauschtransfusion. Mschr. Kinderheilk. **115**, 1 (1967).
30. SISSON, T.R.C., GLAUSER, S.C., GLAUSER, E.M., TASMAN, W., KUWABARA, T.: Retinal changes produced by phototherapy. J. Pediat. **77**, 221 (1970).
31. WAGNER, J.A., GREENWALT, J.A.: Evaluation of the quantitative direct antiglobulin test in hemolytic disease of the newborn due to Anti-D. Blood **10**, 29 (1955).

Dr. sc. med. K. MENZEL
Kinderklinik
Am Schwemmbach 32a
50 Erfurt, DDR