

## Vitamin K-Prophylaxe bei Neugeborenen: Neue Empfehlungen

### Message:

Alle Neugeborenen brauchen eine Vitamin K-Prophylaxe:  
3 Dosen Konakion® MM 2 mg per os im Alter von 4 Stunden, 4 Tagen, 4 Wochen (NEU)

In der Schweiz erhalten über 99% aller Neugeborenen eine orale Vitamin K-Prophylaxe am 1. und 4. Lebenstag entsprechend den Richtlinien, die 1994 publiziert wurden<sup>1) 2)</sup>. Diese Richtlinien waren mit dem Übergang von den früher verwendeten fettlöslichen Konakion®-Tropfen zu einer neuen galenischen Form von Vitamin K1 in Form von Gallensäuren-Lecithin-Misch-Mizellen (Konakion® MM) verbunden<sup>3)</sup>.

Die prospektive Überwachung der Inzidenz von Vitamin K-Mangelblutungen in der Schweiz hat gezeigt, dass Blutungen in der ersten Woche gänzlich verschwunden sind. Die Zahl von so genannten Spätblutungen, die nach der ersten Lebenswoche bis zum 6. Lebensmonat auftreten können, ist wohl zurückgegangen, aber nicht ganz verschwunden. Betrug diese in den Jahren 1986–88 noch 7.1/100 000 Neugeborene, waren es in den letzten 6 Jahren noch 2.6/100 000<sup>1) 4) 5)</sup>. 14 von 19 in den letzten 6 Jahren von Spätblutungen betroffene Kinder hatten ein angeborenes Leberleiden, das erst nach Auftreten der Blutung diagnostiziert wurde. Die Hoffnung, mit der neuen wasserlöslichen galenischen Form von oralem Vitamin K auch Kinder mit einem noch unentdeckten cholestatischen Grundleiden zu schützen, hat sich somit nicht ganz erfüllt. Bei 6 der 19 Patienten wurde die Vitamin K-Prophylaxe nicht durch-

geführt. Unterlassung oder Verweigerung der Vitamin K-Prophylaxe erhöht das Risiko einer Spätblutung um das 50fache!

Erfahrungen in anderen Ländern zeigen bessere Resultate. Die intramuskuläre Verabreichung von Vitamin K nach der Geburt schützt praktisch zu 100%, ebenso die tägliche Zufuhr von geringen Mengen (25 g/Tag). Solche Mengen werden den Formula-Milchen zugesetzt und werden z.B. in Holland für voll gestillte Kinder als täglicher Zusatz empfohlen<sup>6)</sup>.

In Deutschland ist die Prophylaxe mit 3 peroralen Dosen Vitamin K üblich. Die Inzidenz der Spätblutungen konnte zwar nicht völlig eliminiert werden. Betrachtet man nur diejenigen Kinder, bei denen die Prophylaxe mit Konakion® MM durchgeführt wurde, ist die Inzidenz um das 6fache tiefer als in der Schweiz (0.44/100 000)<sup>7)</sup>.

Aus Gründen der Praktikabilität möchten wir in der Schweiz ebenfalls eine dritte Dosis empfehlen, die am Ende der Neugeborenenperiode im Alter von einem Monat anlässlich der von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie vorgesehenen Vorsorgeuntersuchung verabreicht werden kann. Die Applikation soll ins Gesundheitsheft eingetragen werden. Die Bezahlung ist gemäss KVG geregelt\*. Die Auswirkungen der neuen Empfehlungen werden wiederum mit dem pädiatrischen Erfassungssystem von seltenen Erkrankungen (SPSU) dokumentiert<sup>8)</sup>.

Die umstrittene präpartale Vitamin K-Verabreichung an Schwangere, die unter enzymin-

duzierenden Medikamenten stehen, wird nur noch in ganz speziellen Fällen empfohlen<sup>9) 10)</sup>. Solche Ausnahmen sind geplante vorzeitige Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche, Medikamentenkombinations-Therapien und vorbestehende hepatische Grunderkrankungen der Mutter.

### Literatur:

- 1) Tönz O, Schubiger G: (1988) Neonatale Vitamin K-Prophylaxe und Vitamin K-Mangelblutungen in der Schweiz. Schweiz Med Wochenschr 118: 1747–1752.
- 2) Schubiger G, Roulet M, Laubscher B: (1994) Vitamin K1-Prophylaxe bei Neugeborenen: neue Empfehlungen. Schweiz Ärztezeitung 75: 2036.
- 3) Schubiger G, Grüter J, Shearer MJ: (1997) Plasma vitamin K1 and PIVKA-II after oral administration of mixed micellar or Cremophor EL-solubilized preparations of vitamin K1 to normal breast-fed newborns. J Pediatr Gastroenterol Nutr 24: 280–284.
- 4) Schubiger G, Stocker C, Bänziger O, Laubscher B, Zimmermann H: (1999) Oral vitamin K1, prophylaxis for newborns with a new mixed micellar preparation of phyloquinone: 3 years experience in Switzerland. Eur J Pediatr 158: 599–602.
- 5) Weber R: Vitamin K-Prophylaxe bei Neugeborenen in der Schweiz: Update 2001 (2002) Dissertation, Universität Zürich.
- 6) Cornelissen EAM, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G: (1997) Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr 156: 126–130.
- 7) von Kries R, Hachmeister R, Göbel D: Surveillance of the efficacy of a 3 dose oral vitamin K regime: lack of protection of mixed micellar vitamin K for VKBD in infants with latent cholestasis (in print Arch Dis Child).
- 8) Zimmermann H, Desgrandchamps D, Schubiger G: (1995) The Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU). Soz Präventivmed 40: 392–395.
- 9) Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hilliam V: (2002) Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology 58: 549–53.
- 10) Hey E: (1999) Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 81: F208–10.

G. Schubiger, B. Laubscher, O. Bänziger

**Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie**  
(Präsident: Prof. Dr. H. U. Bucher, Zürich)

**Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie**  
(Präsident: PD Dr. M. Roulet, Lausanne)

**Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**  
(Präsident: Prof. Dr. P. Hohlfeld)

\* Von der Eidg. Kommission für allgemeine Leistungen (ELK) genehmigt, die Bestätigung durch das Eidg. Departement des Innern ist noch ausstehend.

**Empfehlung zur Vitamin K-Prophylaxe bei Neugeborenen (ab Januar 2003)**

Gesunde Neugeborene: (> 34 Schwangerschaftswochen; > 2000 g Geburtsgewicht)		
Alter	Zeitpunkt	Dosis
4 Stunden	bei der Geburt	2 mg Konakion® MM oral
4 Tage	mit dem Screening-Test «Guthrie»	2 mg Konakion® MM oral
4 Wochen	mit der Vorsorgeuntersuchung 1 Monat	2 mg Konakion® MM oral

Kranke Neugeborene / Frühgeborene mit i.v.-Zugang oder nicht normal ernährbare Säuglinge:		
Alter	Zeitpunkt	Dosis
4 Stunden	nach der Geburt	0.5 mg Konakion® MM i.v. (oder i.m.)
4 Wochen		2 mg Konakion® MM oral

**Sondersituationen:**

Schwangere Frauen, die unter einer Dauermedikation mit gewissen enzyminduzierenden Medikamenten stehen, benötigen in der Regel keine antenatale Vitamin K-Substitution. Ausnahmen sind geplante vorz. Entbindung (< 37 SSW), Medikamentenkombinations-Therapien\* und hepatische Grunderkrankung bei der Mutter: Gabe von 20 mg/Tag Konakion® MM oral 7–10 Tage vor erwarteter Geburt.

\* Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Primidone, Rifampicin, INH

Gestillten Kindern, deren Mütter unter Phenprocoumon (Marcoumar®) stehen, soll wöchentlich 1 mg Konakion® MM oral zugeführt werden. Der kurzen Halbwertszeit wegen ist diese Vorsichtsmassnahme beim Einsatz von Acenocoumarol (Sintrom®) nicht notwendig.

Beobachtet man beim Säugling einen Ikterus prolongatus (sichtbar gelbe Haut nach dem 14. Lebenstag), so soll eine Cholestase ausgeschlossen werden (Bestimmung des direkten Bilirubins).

Liegt beim Kind eine Grundkrankheit mit gestörter Vitamin K-Resorption vor, soll entsprechend substituiert werden.

Bei jedem Säugling mit Blutungen ohne ersichtliche Ursache ist eine Thromboplastinzeit-Bestimmung (Quick oder INR), allenfalls erweiterte Gerinnungsabklärungen, angezeigt.

## Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né: nouvelles recommandations

### Message:

Tous les nouveau-nés ont besoin d'une prophylaxie à la vitamine K: 2 mg de Konakion® MM à la naissance et au 4<sup>e</sup> jour de vie, puis, et c'est nouveau, à 4 semaines de vie.

En Suisse, plus de 99% des nouveau-nés reçoivent une prophylaxie à la vitamine K les 1<sup>er</sup> et 4<sup>e</sup> jours de vie, selon les recommandations de 1994<sup>1) 2)</sup>. Ces dernières avaient été mises au point lors du remplacement des anciennes gouttes liposolubles de vitamine K (Konakion®) par la nouvelle forme galénique de Konakion® MM faite de micelles mixtes de lécithine et acide biliaire<sup>3)</sup>.

La surveillance prospective a révélé qu'en Suisse les hémorragies sur manque en vitamine K avaient complètement disparu pendant les premières semaines de vie. Les hémorragies dites tardives, pouvant survenir après quelques semaines de vie et jusqu'à l'âge de 6 mois, ont vu leur incidence diminuer mais n'ont pas disparu. S'il y en avait 7.1/100 000 nouveau-nés en 1986-1988, il y en a eu encore 2.6/100 000 ces six dernières années<sup>1) 4) 5)</sup>. Des 19 nourrissons ayant présenté une hémorragie tardive ces six dernières années, 14 souffraient d'une hépatopathie non diagnostiquée auparavant. L'espoir de protéger ainsi des nourrissons présentant une cholestase non diagnostiquée grâce à cette nouvelle forme galénique hydrosoluble de vitamine K ne s'est donc pas complètement réalisé. Chez 6 de ces 19 patients la prophylaxie à la vitamine K n'avait pas été administrée. L'oubli ou le refus de pro-

phylaxie à la vitamine K augmente de 50 fois le risque d'hémorragie tardive!

D'autres pays ont adopté des modes de prophylaxie à la vitamine K conduisant à de meilleurs résultats. Une protection de pratiquement 100% est atteinte par l'administration intramusculaire de vitamine K à la naissance voire quotidiennement en faible quantité (25 µg/jour) per os. Ce dernier mode de prophylaxie peut être réalisé en enrichissant les préparations lactées en vitamine K ou, comme en Hollande, par des administrations quotidiennes aux nourrissons allaités<sup>6)</sup>.

En Allemagne, la prophylaxie de routine consiste en l'administration de 3 doses de vitamine K per os. Les hémorragies tardives n'ont toutefois pas pu être éliminées mais on a pu constater que chez les nourrissons recevant du Konakion MM®, leur incidence est 6 fois inférieure à celle de la Suisse (0.44/100 000)<sup>7)</sup>.

En Suisse, pour des raisons pratiques, nous désirons recommander une 3<sup>e</sup> dose de vitamine K, 3<sup>e</sup> dose pouvant être donnée à la fin de la période néonatale, lors du contrôle de routine du premier mois prescrit par la Société suisse de pédiatrie. Son administration devra être notifiée dans le carnet de santé. Son remboursement est réglementé par la LAMAL<sup>1</sup>. La portée de ces nouvelles recommandations sera évaluée ultérieurement par la SPSU (Swiss Paediatric Surveillance Unit)<sup>8)</sup>.

L'administration dans le pré-partum de vitamine K aux femmes enceintes prenant

des médicaments inducteurs enzymatiques ne peut plus être recommandée que dans des situations très particulières: naissance prématurée planifiée, combinaison thérapeutique, hépatopathie maternelle préexistante.

### Références

- 1) Tönz O, Schubiger G: (1988) Neonatale Vitamin K-Prophylaxe und Vitamin K-Mangelblutungen in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 118: 1747-1752.
- 2) Schubiger G, Roulet M, Laubscher B: (1994) Vitamin K1-Prophylaxe bei Neugeborenen: neue Empfehlungen. *Schweiz Ärztezeitung* 75: 2036.
- 3) Schubiger G, Grüter J, Shearer MJ: (1997) Plasma vitamin K1 and PIVKA-II after oral administration of mixed micellar or Cremophor EL-solubilized preparations of vitamin K1 to normal breast-fed newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 280-284.
- 4) Schubiger G, Stocker C, Bänziger O, Laubscher B, Zimmermann H: (1999) Oral vitamin K1 prophylaxis for newborns with a new mixed micellar preparation of phyloquinone: 3 years experience in Switzerland. *Eur J Pediatr* 158: 599-602.
- 5) Weber R: Vitamin K-Prophylaxe bei Neugeborenen in der Schweiz: Update 2001 (2002) Dissertation, Universität Zürich.
- 6) Cornelissen EAM, Kries R von, Loughnan P, Schubiger G: (1997) Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 156: 126-130.
- 7) von Kries R, Hachmeister R, Göbel D: Surveillance of the efficacy of a 3 dose oral vitamin K regime: lack of protection of mixed micellar vitamin K for VKBD in infants with latent cholestasis (in print *Arch Dis Child*).
- 8) Zimmermann H, Desgrandchamps D, Schubiger G: (1995) The Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU). *Soz Präventivmed* 40: 392-395.
- 9) Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesam V: (2002) Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 58: 549-53.
- 10) Hey E: (1999) Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81: F208-10.

G. Schubiger, B. Laubscher, O. Bänziger

#### Société suisse de néonatalogie

(Président: Prof. Dr. H.U. Bucher, Zurich)

#### Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie

(Président: PD Dr M. Roulet, Lausanne)

#### Société suisse de gynécologie et obstétrique

(Président: Prof. Dr. P. Hohlfeld)

<sup>1</sup> Accepté par la Commission fédérale des prestations générales, une confirmation par le Département fédéral de l'intérieur est encore en attente.

## Recommandations pour la prophylaxie à la vitamine K chez les nouveau-nés (dès janvier 2003)

Nouveau-nés sains > 34 semaines de gestation; > 2000 g de poids de naissance		
Age	Occasion	Dose
4 heures	à la naissance	2 mg de Konakion® MM per os
4 jours	lors du «Guthrie»	2 mg de Konakion® MM per os
4 semaines	lors du 1 <sup>er</sup> contrôle chez le pédiatre	2 mg de Konakion® MM per os

Nouveau-nés malades / Prématurés perfusés / Nouveau-nés à jeun		
Age	Occasion	Dose
4 heures	à la naissance	0.5 mg de Konakion® MM iv (ou im)
4 semaines		2 mg de Konakion® MM per os

### Situations particulières:

Les femmes enceintes sous traitement de longue durée par certains médicaments inducteurs enzymatiques\* n'ont, en principe, pas besoin de complément prénatal de vitamine K (exception: accouchement planifié avant 37 semaines de gestation, polythérapie\*, hépatopathie maternelle; administration de 20 mg/jour de Konakion® MM per os pendant 7 à 10 jours avant l'accouchement).

\* Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, primidone, rifampicine, INH

Les nouveau-nés allaités dont la mère prend de la phenprocoumone (Marcoumar®) devraient recevoir 1 mg de Konakion® MM p.o. par semaine. En raison de la courte T<sub>1/2</sub> de l'Acenocoumarol, ces mesures de prudence ne sont pas nécessaires avec le Sintrom®.

Une cholestase devrait être exclue (mesure de la bilirubinémie directe) en cas d'ictère prolongé chez un nouveau-né (> 14 jours de vie).

Un nourrisson présentant des troubles de la résorption de la vitamine K doit bénéficier d'une substitution vitaminique adéquate.

La mesure du temps de thromboplastine (Quick ou INR), voire d'autres tests de la coagulation, est indiquée chez chaque nourrisson présentant des saignements sans cause évidente.

# Update zum Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®)

## Einleitung

Im Herbst 1999 veröffentlichte eine von den Schweizerischen Gesellschaften für Neonatologie und Infektiologie und von der Schweizerischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Pneumologie beauftragte interdisziplinäre Arbeitsgruppe ein «Konsensus-Statement zur Prävention von RSV-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®)»<sup>1,2)</sup>. Diese Empfehlungen werden im vorliegenden Dokument aktualisiert und präzisiert.

## RSV-Infektion

Die durch RSV verursachte Bronchiolitis ist die bei weitem häufigste untere Atemwegsinfektion des Säuglings und führt bei 1–2% der jährlichen Geburtskohorte zur Hospitalisation infolge respiratorischer Insuffizienz und/oder ungenügender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Etablierte Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation sind geringes chronologisches Alter (d.h. Säuglinge unter 2 Monaten), Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bzw. Chronic Lung Disease (CLD) und kongenitale Herzvitien. RSV verursacht jährliche Epidemien im Winter, wobei in der Schweiz frühbeginnende, hochfrequente Epidemien mit spätbeginnenden, niederfrequenten Epidemien alternieren<sup>3)</sup>.

## Palivizumab (Synagis®)

Palivizumab ist ein RSV neutralisierender monoklonaler Antikörper. Er wird während der RSV-Saison in monatlichen Abständen als passiver Impfstoff intramuskulär ver-

abreicht. In der bisher einzigen randomisierten und placebo kontrollierten Studie (IMPACT-Studie)<sup>4)</sup>, an der 1502 ehemalige Frühgeborene  $\leq 35$  Schwangerschaftswochen mit oder ohne BPD teilnahmen, wurde nachgewiesen, dass Palivizumab die Hospitalisationsrate von 10,6% auf 4,8% senkt (relative Reduktion von 55%). In der Subgruppe mit BPD verringerte sich die Hospitalisationsrate von 12,8% auf 7,9% (39%). Die in dieser Studie geringe Letalität wurde durch Palivizumab nicht beeinflusst. Spätere, unkontrollierte Studien aus Europa und Nordamerika mit jeweils unterschiedlichen Einschlusskriterien ergaben bei mit Palivizumab behandelten Patienten Hospitalisationsraten zwischen 1,6 und 9,0%<sup>5-8)</sup>. Unter Studienbedingungen zeichnete sich Palivizumab als sichere und gut verträgliche Substanz aus<sup>6,8)</sup>. Eine neue, auf Meldungen an die Food and Drug Administration (FDA) beruhende Zusammenstellung über schwere Medikamentennebenwirkungen bei Kindern  $< 2$  Jahren in den USA brachte Palivizumab mit 28% der Fälle in Zusammenhang<sup>9)</sup>. Eine kausale Verknüpfung konnte aber nicht hergestellt werden.

## Palivizumab in der Schweiz

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe kam nach sorgfältiger Analyse der verfügbaren Daten und einer Kosten-Effektivitäts-Analyse zum Schluss, dass die routinemässige Verabreichung von Palivizumab gemäss IMPACT-Kriterien nicht gerechtfertigt ist<sup>1)2)</sup>. Für diese Beurteilung massgebend waren die relativ bescheidene Wirksamkeit, die fehlende Beeinflussung der Letalität sowie die hohen direkten Kosten von

Fr. 60 000.– bis Fr. 100 000.– zur Verhütung einer einzigen RSV-bedingten Hospitalisation.

Trotz Publikation dieses Konsensus-Statements im Herbst 1999<sup>1)2)</sup> verfügte das Bundesamt für Sozialversicherungen (BSV) im Jahr 2000 in Anlehnung an die Einschlusskriterien der IMPACT-Studie<sup>4)</sup> die limitierte Kassenzulässigkeit von Palivizumab 1. für ehemalige Frühgeborene im Alter von  $\leq 6$  Monaten zu Beginn der RSV-Saison und 2. für Kinder mit vorbestehender und bereits behandelter BPD im Alter von  $\leq 12$  Monaten zu Beginn der RSV-Saison.

## Neubeurteilung von Wirksamkeit und Stellenwert von Palivizumab

Wie erwähnt, blieb die im Winter 1996/97 durchgeführte IMPACT-Studie die einzige zurzeit publizierte kontrollierte Wirksamkeitsstudie. Spätere offene und nicht kontrollierte Palivizumab-Studien waren zwar mit dem Ergebnis des Verum-Arms der IMPACT-Studie vereinbar<sup>5)-8)</sup>, wiesen aber beträchtliche methodologische Unterschiede auf, wodurch ein direkter Vergleich mit der IMPACT-Studie erschwert wird.

Andererseits zeigten neue Studien aus verschiedenen Ländern Europas<sup>10)-14)</sup>, dass Hospitalisationsraten für unbehandelte Frühgeborene ohne BPD mit 0,7 bis 8,9% deutlich geringer ausfielen als in Nordamerika und mit der Verum-Gruppe der IMPACT-Studie vergleichbar waren. Bei Vorliegen einer BPD wurden in den gleichen Studien<sup>10)-14)</sup> allerdings deutlich höhere Hospitalisationsraten von 2,9% bis 24,1% ermittelt.

Detaillierte, über 5 Jahre erhobene Daten aus einer Region der Schweiz zeigen, dass Kinder mit BPD zwar häufiger wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert werden<sup>13)</sup>, dass sich der Hospitalisationsverlauf bezüglich Intensivpflegebedürftigkeit, mechanischer Beatmung und Letalität aber nicht signifikant von Frühgeborenen ohne BPD und von termingeborenen Säuglingen unterscheidet (Tabelle 1). Besonders beachtenswert ist die im Beobachtungsintervall fehlende Letalität unter Frühgeborenen.

**Überarbeitete Empfehlungen**

Der Mangel an neuen kontrollierten Daten zur Wirksamkeit von Palivizumab sowie der Einbezug neuer europäischer Daten zur Epidemiologie von RSV-Hospitalisationen bei unbehandelten Säuglingen führen zu folgenden Empfehlungen:

1. Die routinemässige Verabreichung von Palivizumab gemäss den im Arzneimittelkompendium festgehaltenen oder den vom BSV erlassenen Indikationen wird *nicht empfohlen*. Entscheidend für dieses Statement sind, dass 1. die Wirksamkeit von Palivizumab bescheiden ist, 2. sich der RSV-Hospitalisationsverlauf ehemaliger Frühgeborener in der Schweiz nicht substanziell von nicht Frühgeborenen unterscheidet und 3. die Verabreichung von Palivizumab nicht wirtschaftlich ist<sup>1)</sup>. Diesem letzten Argument kommt nur im Zusammenhang mit den beiden ersten Bedeutung zu.
2. Säuglinge mit BPD weisen ein substanziell erhöhtes Hospitalisations-

**Tabelle 1: Virologisch bewiesene RSV-Hospitalisationen an der Universitäts-Kinderklinik Bern vom 1.7.1997 bis 30.6.2002 (Datenbank A. Duppenenthaler<sup>3), 12)</sup>**

	n	Intensivbehandlung	Mechanische Beatmung	Letalität
> 35 SSW	516	49 (9,5)	13 (2,5)	1 (0,2)
≤ 35 SSW ohne BPD	50	9 (18,0)	1 (2,0)	0
≤ 35 SSW mit BPD	17	2 (11,8)	1 (5,9)	0
Total	583	60 (10,3)	15 (2,6)	1 (0,2)

Daten in Klammern geben Prozentwerte an

risiko auf. Basierend auf der lokalen RSV-Epidemiologie, die von Ort zu Ort variiert<sup>15) 16)</sup>, kann es gerechtfertigt sein, Säuglingen mit schwerer BPD Palivizumab zu verabreichen. Eine solche Indikationsstellung kann beispielsweise Säuglinge einschliessen, die zu Beginn der RSV Saison < 12 Monate alt sind und bei Spitalaustritt eine Heimsauerstoffbedürftige BPD oder eine mittelschwere/schwere BPD aufweisen<sup>17)</sup>.

Eltern sollen sorgfältig darauf aufmerksam gemacht werden, dass Palivizumab das Hospitalisationsrisiko wegen einer RSV-Infektion bei Kindern mit BPD um ca. 40% vermindert, das Hospitalisationsrisiko für Atemwegsinfektionen aller Ätiologien um ca. 25% und dass der Verlauf einer hospitalisationsbedürftigen Durchbruchinfektion nicht günstig beeinflusst wird<sup>4)</sup>.

3. Die Verabreichung von Palivizumab an Kinder mit anderen Risikofaktoren (kongenitales Herzvitium, zystische Fibrose, Immundefizienz) ist zurzeit nicht indiziert und wird von den Krankenkassen nicht vergütet.

**Referenzen**

- 1) Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, Barazzone C, Hammer J. Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Schw Arzteztg 1999; 80: 2927–2934.
- 2) Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, Barazzone C, Hammer J. Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Paediatrca 2000; 11: 37–45.
- 3) Duppenenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of Respiratory Syncytial Virus epidemics in Switzerland. Submitted for publication.
- 4) The IMPACT study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531–537.
- 5) Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1068–1071.
- 6) Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 628–630.
- 7) Oh PI, Lancijt KL, Yooh A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi. P. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 512–518.
- 8) Lacaze-Masmonteil T, Rozé JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: Follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 181–188.
- 9) Moore TJ, Weiss SH, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002; 110: e53.
- 10) Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital 1988 to 1999. Eur J Pediatr 2001; 160: 541–547.
- 11) Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants – implications for the use of RSV immune globulin. Arch Dis Child 2000; 83: 122–127.

- 12) Eriksson M, Bennett R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta paediatr* 2002; 91: 593–598.
- 13) Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 146–151.
- 14) Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000; 84: 313–316.
- 15) Brandenburg AH, Jeannot PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Suter S, Neijens HJ, Osterhaus AD, Siegrist CA. Local variability in respiratory syncytial virus severity. *Arch Dis Child* 1997; 77: 410–414.
- 16) Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 850–853.
- 17) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729.

Chers membres,

Nous vous informons que le secrétariat de la Société Suisse de Pédiatrie sera fermé du

**mardi 24 décembre 2002 au lundi 6 janvier 2003.**

D'avance nous vous remercions pour votre compréhension et vous souhaitons de belles fêtes de fin d'année.

Sehr geehrte Mitglieder

Das Sekretariat der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie wird vom

**Dienstag, 24. Dezember 2002, bis Montag, 6. Januar 2003**

geschlossen sein.

Im Voraus danken wir für Ihr Verständnis und wünschen Ihnen frohe und besinnliche Feiertage.

- C. Aebi<sup>1</sup>  
 C. Barazzone<sup>2</sup>  
 J. Hammer<sup>2</sup>  
 C. Kind<sup>3</sup>  
 D. Nadal<sup>1</sup>, Präsident  
 R. E. Pfister<sup>3</sup>

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe  
 aus Mitgliedern:

- <sup>1</sup> der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGI)
- <sup>2</sup> der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SAPP)
- <sup>3</sup> und der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN)

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. D. Nadal  
 Abteilung für Infektiologie  
 Universitäts-Kinderklinik Zürich  
 Steinwiesstrasse 75  
 8032 Zürich

# Mise à jour du Consensus sur la prévention de l'infection à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) avec l'anticorps monoclonal humanisé Palivizumab (Synagis®) chez le nouveau-né et nourrisson

## Introduction

Un groupe interdisciplinaire mandaté par les Sociétés Suisses de Néonatalogie et d'Infectiologie ainsi que le Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique a publié en automne 1999 un consensus sur la prévention des infections à VRS chez le nouveau-né et nourrisson par administration d'anticorps monoclonaux humanisés Palivizumab (Synagis®).<sup>1,2)</sup> Dans le présent document, ces recommandations sont actualisées et précisées.

## Infection à VRS

La bronchiolite à VRS est, de loin, l'infection des voies aériennes inférieures du nourrisson la plus fréquente. Elle conduit chez 1–2% des nourrissons à l'hospitalisation en raison d'insuffisance respiratoire et/ou d'une alimentation et hydratation insuffisantes. Les facteurs de risque reconnus favorisant une hospitalisation sont un jeune âge chronologique (c'est-à-dire les nourrissons de moins de 2 mois), la prématurité, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) respectivement la maladie pulmonaire chronique (CLD) ainsi que les cardiopathies congénitales. Le VRS cause des épidémies hivernales annuelles. En Suisse, on observe des épidémies annuelles à début précoce dans la saison et à incidence élevée, qui alternent avec des épidémies à début plus tardif avec une incidence plus basse.<sup>3)</sup>

## Palivizumab (Synagis®)

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal neutralisant le VRS. Pendant la saison

du VRS, il doit être administré par voie intramusculaire à intervalles mensuels comme un vaccin passif. 1502 anciens prématurés de  $\leq 35$  semaines de gestation avec ou sans DBP ont été enrôlés dans la seule étude randomisée et contrôlée par placebo (IMPACT)<sup>4)</sup>. Le Palivizumab a permis de réduire le taux d'hospitalisation de 10.6% à 4.8% (réduction relative de 55%). Dans le sous-groupe avec DBP, le taux d'hospitalisation était réduit de 12.8% à 7.9% (réduction relative 39%). La faible mortalité trouvée dans cette étude, n'a pas été influencée par le Palivizumab. Par la suite, plusieurs études européennes et nord-américaines non-contrôlées, avec différents critères d'inclusion, ont décrit un taux d'hospitalisation chez les patients traités par Palivizumab variant de 1.6 à 9.0%<sup>5-8)</sup>; en outre, le Palivizumab était sûr et bien toléré.<sup>6,8)</sup> Dans un récent registre regroupant les effets médicamenteux indésirables graves chez les enfants de moins de 2 ans aux Etats-unis, le Palivizumab figurait par contre dans 28% des situations comme la première substance suspecte d'effets indésirables.<sup>9)</sup> Mais ces données, provenant de la «Food and Drug Administration (FDA)» ne permettent pas de tirer *de facto* des conclusions quant à une possible relation de cause à effet.

## Palivizumab en Suisse

L'évaluation soigneuse des données disponibles ainsi qu'une analyse coût-bénéfice a conduit le groupe de travail interdisciplinaire à la conclusion qu'une administration de routine du Palivizumab selon les critères IMPACT n'était pas justifiée.<sup>1) 2)</sup> Les arguments-clé de cette évaluation étaient l'ef-

ficacité relativement modeste avec l'absence d'une réduction de la mortalité et des coûts directs très élevés, entre 60 000–100 000 Fr. pour la prévention d'une seule hospitalisation par VRS.

Malgré la publication du Consensus en automne 1999<sup>1) 2)</sup>, l'Office Fédéral des Assurances Sociales (OFAS) a décrété en 2000 la prise en charge limitée du Palivizumab par les caisses-maladie, en s'appuyant sur les critères d'inclusion de l'étude IMPACT.<sup>4)</sup> Ces critères prévoient le remboursement chez, (1) les anciens enfants prématurés de  $\leq 6$  mois de vie au début de la saison VRS, (2) les nourrissons avec une DBP préexistante traitée jusqu'à l'âge  $\leq 12$  mois au début de la saison VRS.

## Réévaluation de l'efficacité et de la place du Palivizumab

L'étude IMPACT effectuée durant l'hiver 1996/97 reste, comme mentionnée, la seule étude contrôlée d'efficacité du Palivizumab qui a été actuellement publiée. Des études ouvertes, non contrôlées, publiées ultérieurement, étaient compatibles avec les résultats du groupe traité par le Palivizumab de l'étude IMPACT<sup>5-8)</sup>, mais des différences méthodologiques considérables rendent une comparaison directe avec l'étude IMPACT difficile.

Plusieurs nouvelles études européennes<sup>10-14)</sup> ont montré par ailleurs qu'en l'absence d'un traitement avec le Palivizumab le taux d'hospitalisation chez les prématurés sans DBP (0.7 à 8.9%) était bien plus bas que le taux d'hospitalisation des études provenant des Etats-Unis, c'est-à-dire com-

parable au groupe avec traitement dans l'étude IMPACT. Par contre, ces mêmes études<sup>10-14)</sup> ont trouvé que dans les cas de DBP les taux d'hospitalisation étaient nettement plus élevés (2.9% à 24.1%).

Un relevé détaillé sur 5 ans, effectué dans une région de Suisse, a montré que les enfants avec DBP étaient également plus fréquemment hospitalisés pour des infections à VRS.<sup>13)</sup> Par contre leur évolution hospitalière n'était pas significativement différente de celle des enfants prématurés sans DBP ou des enfants nés à terme, en ce qui concernait l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la mortalité (*tableau 1*). L'absence de mortalité chez l'enfant prématuré durant la période d'observation doit être relevée.

### Mise à jour des recommandations

Les recommandations suivantes résultent de l'absence de nouvelles données contrôlées sur l'efficacité du Palivizumab ainsi que des nouvelles données épidémiologiques européennes sur les taux d'hospitalisation pour infection à VRS chez le nourrisson sans prophylaxie:

1. L'administration de Palivizumab de routine, selon les critères figurant dans le Compendium Suisse des Médicaments ou les indications émises par l'OFAS, n'est *pas recommandée*. Cette conclusion est basée sur (1) l'efficacité modeste du Palivizumab, (2) l'évolution hospitalière, qui en Suisse n'est pas substantiellement différente entre anciens prématurés et enfants nés

**Tableau 1: Hospitalisations à la Clinique Pédiatrique Universitaire de Berne suite à une Infection à VRS documentée virologiquement du 1.7.1997 au 30.6.2002 (données A. Duppenhaler<sup>3) 12)</sup>**

	n	Soins Intensifs	Ventilation mécanique	Mortalité
> 35 AG	516	49 (9.5)	13 (2.5)	1 (0.2)
≤ 35 AG sans DBP	50	9 (18.0)	1 (2.0)	0
≤ 35 AG avec DBP	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0
Total	583	60 (10.3)	15 (2.6)	1 (0.2)

Valeurs en pourcent entre parenthèse

- à terme et (3) une administration peu économique du Palivizumab.<sup>1)</sup> Ce dernier argument n'a d'importance que si on le considère en relation avec les deux points précédents.
2. Les nourrissons avec DBP présentent un risque clairement plus élevé d'hospitalisation. Tenant compte de l'épidémiologie du VRS<sup>15) 16)</sup>, qui varie localement, il peut être justifié de traiter des nourrissons avec DBP sévère par le Palivizumab. Une telle indication peut, par exemple, inclure des nourrissons, qui en début de saison VRS ont < 12 mois de vie et une DBP oxygène-dépendante à domicile ou qui ont une DBP modérée à sévère à la sortie de l'hôpital.<sup>17)</sup>
3. Les parents doivent être informés que chez l'enfant avec une DBP, le Palivizumab réduit le risque d'hospitalisation due au VRS approximativement de 40%<sup>4)</sup>, il réduit le risque d'hospitalisation pour d'autres causes de 25%.<sup>4)</sup> L'évolution hospitalière en cas d'infection malgré la prophylaxie n'est pas influencée positivement.<sup>4)</sup>

4. L'administration de Palivizumab à des enfants avec d'autres facteurs de risque (cardiopathie congénitale, mucoviscidose, immunodéficience) n'est actuellement pas indiquée, ni prise en charge par les caisses.

### Références

Voir texte allemand.

- C. Aebi<sup>1)</sup>  
 C. Barazzone<sup>2)</sup>  
 J. Hammer<sup>2)</sup>  
 C. Kind<sup>3)</sup>  
 D. Nadal<sup>1)</sup>, président  
 R. Pfister<sup>3)</sup>

Groupe de travail interdisciplinaire:

- <sup>1)</sup> de la Société Suisse d'Infectiologie (SSI)
- <sup>2)</sup> du Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SAPP)
- <sup>3)</sup> et de la Société Suisse de Néonatalogie (SSN)

### Correspondance:

Prof. Dr. D. Nadal  
 Abteilung für Infektiologie  
 Universitäts-Kinderklinik Zürich  
 Steinwiesstrasse 75  
 8032 Zürich