

Schweizer Richtlinien zur Propranolol-Therapie infantiler Hämangiome

Alexandra Smith^{a)}, Martin Theiler^{a), b)}, Dagmar Klima Lange^{c)}, Valérie Hauser^{d)}, Regula Angst^{e)}, Michael Seeger^{f)}, Peter Esslinger^{f)}, Dietmar Cholewa^{g)}, Enrico Brönnimann^{h)}, Stéphanie Christen-Zaeherⁱ⁾, Anthony S. de Buys Roessingh^{j)}, Kathrin Neuhaus^{k)}, Clemens Schiestl^{k)}, Anne-Marie Calza^{l)}, Giorgio La Scala^{m)} und Lisa Weibel^{a), b)}

Im Namen der *Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood (SGVAC)*

Einleitung

Infantile Hämangiome (IH) stellen mit einer Prävalenz von ca. 4–5% (bei Frühgeborenen bis 14%) nicht nur die häufigsten Gefässtumore, sondern die häufigsten Tumore des Säuglingsalters überhaupt dar^{1), 2)}.

Die Kenntnis des charakteristischen Wachstumsverhaltens infantiler Hämangiome und möglicher Abweichungen ist für die Beratung der Eltern, die Planung klinischer Kontrollen und eine zeitgerechte Therapieeinleitung von zentraler Bedeutung. IH sind bei Geburt nicht- oder nur als Vorläuferläsionen («Precursor lesions») sichtbar, zeigen ihr schnellstes Wachstum in der frühen Proliferationsphase, besonders zwischen der fünften und achten Lebenswoche, und erreichen bereits im Alter von 3 Monaten 80% ihrer endgültigen Grösse.

Die bis zum Alter von 6–9 Monaten anhaltende Proliferationsphase wird von einer Plateauphase und ca. ab dem 2. Lebensjahr von der über mehrere Jahre dauernden spontanen Regressionsphase abgelöst³⁾.

Trotz der hohen Inzidenz infantiler Hämangiome benötigt die Mehrzahl, angesichts des selbstlimitierenden Verlaufs, keine Therapie und bildet sich komplett oder nur mit geringen Residualbefunden zurück. *Tabelle 1* fasst die wichtigsten Eckdaten des heutigen Verständnisses infantiler Hämangiome zusammen.

Bei ca. 10% der IH ist jedoch Vorsicht geboten:

1. Hämangiome mit Beeinträchtigung vitaler Funktionen (drohende Obstruktion, Herzinsuffizienz durch grosses Shunt Volumen);
2. IH mit vorhandener oder drohender Ulzeration;
3. IH mit absehbarer bleibender Entstellung³⁾.

Die Therapieindikation dieser Hämangiome steht ausser Frage.

Die mittlerweile in zwei randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesene, ausgezeichnete Wirkung und Verträglichkeit der systemischen Propranololtherapie, führt insbesondere bei der Frage nach möglichen kosmetischen Beeinträchtigungen zu einer Ausdehnung der Therapieindikation^{4), 5)}. Die Entscheidung für bzw. gegen eine Behandlung wird somit zunehmend komplexer und bedarf grosser Erfahrung des jeweils betreuenden Arztes.

Propranolol revolutioniert die Therapie infantiler Hämangiome

Die am 8. Juni 2008 im *New England Journal of Medicine (NEJM)* publizierte, bahnbrechende Zufallsentdeckung der aussergewöhnlichen Wirksamkeit von Propranolol auf proliferierende infantile Hämangiome leitete eine ganz neue Ära der Hämangiomtherapie ein⁶⁾. Zuvor war der seit über 50 Jahren bekannte, nicht selektive Betablocker Propranolol bei Kindern v. a. in der pädiatrischen Kardiologie zur Behandlung supraventrikulärer Tachykardien, hypertropher Kardiomyopathie u. a. in Anwendung. In über 500 Fallberichten/Fallserien, zwei randomisiert-kontrollierten Studien, sowie einer Metaanalyse mit über 1000 berichteten Fällen wurde ein exzellentes Therapieansprechen infantiler Hämangiome auf Propranolol in 96–98% der Patienten bei nur geringen und meist transienten Nebenwirkungen belegt^{4), 7)–9)}. Somit avancierte Propranolol in kürzester Zeit zur «first-line» Therapie komplexer infantiler Hämangiome. Ein weite-

- a) Abteilung für Pädiatrische Dermatologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
- b) Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Gloriastrasse 31, CH-8091 Zürich
- c) Kinderchirurgische Klinik, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, CH-9006 St. Gallen
- d) Pädiatrische Dermatologie, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, CH-9006 St. Gallen
- e) Kinderklinik, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH-5001 Aarau
- f) Kinderchirurgische Klinik, Luzerner Kantonsspital, Kinderspital, CH-6000 Luzern 16
- g) Klinik für Kinderchirurgie, INSELSPITAL, Universitätsspital Bern, Freiburgstrasse, CH 3010 Bern
- h) Abteilung für Kinderchirurgie, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB, Spitalstrasse 33, CH-4056 Basel
- i) Service de Dermatologie Pédiatrique, Centre Hospitalier, Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne
- j) Service de chirurgie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), CH-1011 Lausanne
- k) Zentrum für brandverletzte Kinder, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
- l) Service de Dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux Universitaires Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Genève
- m) Centre Universitaire Romand de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, HUG, 6, rue Willy Donzé, CH-1211 Genève 14

Steckbrief infantiles Hämangiom

- 1. Inzidenz:** 4–5% aller Neugeborenen^{1), 2)}
- 2. Bekannte Risikofaktoren:** Mädchen, Frühgeborene, Mehrlingsschwangerschaften, Störung der uteroplazentaren Einheit, Kaukasier, Alter der Mutter u. a.^{2), 18)}
- 3. Pathogenese:** Bisher nicht bekannt. Verschiedene Theorien¹⁹⁾, u. a.:
a) Somatische Mutation der Hämangiomstammzellen
b) Hypoxie in der Zellproliferation
c) Plazentatheorie
- 4. Histologie:** GLUT 1 positiv
- 5. Charakteristisches Wachstumsverhalten:** grösster Wachstumspeak zwischen der 5. und 8. Lebenswoche¹⁵⁾
- 6. Einteilung²⁰⁾:**
a) nach Wachstum: oberflächlich, tief (*siehe Abb. 5*), gemischt, «minimal growth»
b) nach Ausdehnung: Fokal, segmental, multifokal
- 7. Therapie:**
a) Komplexe IH, «first-line» Therapie: Propranolol
b) Oberflächliche, eher kleine IH: Ggf. topische Betablocker bei engmaschiger Reevaluation
c) Störende Residuen im Verlauf: Chirurgische Intervention und/oder Farbstofflaser

Tabelle 1: Steckbrief infantiles Hämangiom

Algorithmus: Systemische Propranololtherapie beim komplexen infantilen Hämangiom

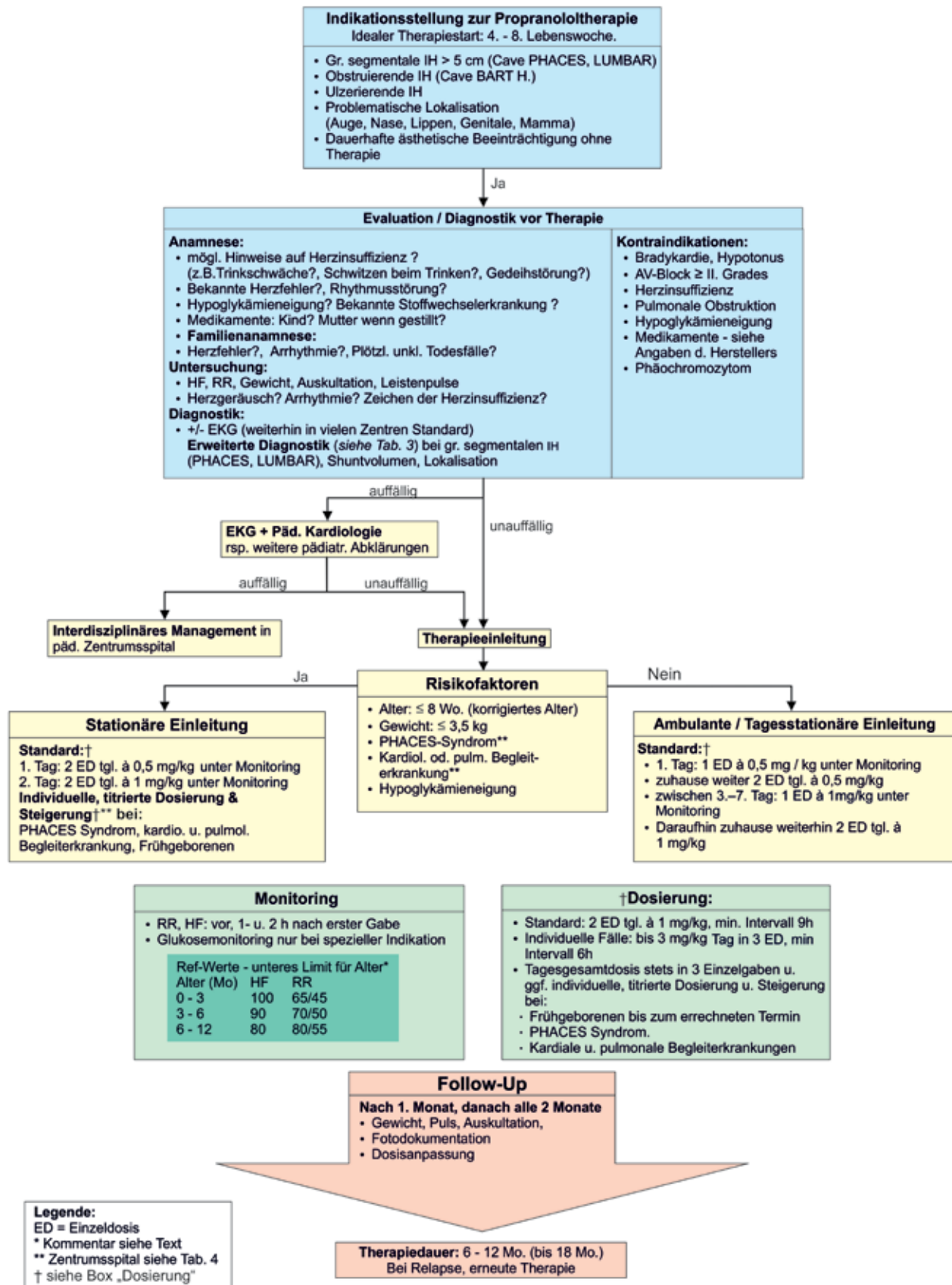


Abbildung 1: Algorithmus: Systemische Propranololtherapie bei komplexen infantilen Hämangiomen

rer Meilenstein stellt die 2015 im *European Journal of Pediatrics* veröffentlichte europäische Konsensusempfehlung zur Indikationsstellung, Durchführung und Monitoring der Propranololtherapie dar, die auch mehrheitlich Grundlage dieser Schweizer Richtlinien bildet⁹⁾. Seit November 2014 ist Propranolol in Sirupform (Hemangiol®, Pierre Fabre) auch in der Schweiz offiziell zur Therapie komplexer infantiler Hämangiome von Seiten der Swissmedic zugelassen. Gestützt durch die Empfehlung des Bundesamtes für Sozialversicherungen (BSV) von 2015, werden die Kosten der Behandlung durch die Invalidenversicherung (GGV-Ziffer 311) übernommen. Die Fachinformation des Arzneimittels basiert auf den Resultaten der randomisiert-kontrollierten Multizenterstudie⁵⁾ und wird ebenfalls in unseren Empfehlungen berücksichtigt. Dieser Artikel illustriert anhand eines Flussdiagramms die praktische Umsetzung der Therapieempfehlungen unter besonderer Berücksichtigung der Schweizer Gegebenheiten (Abbildung 1).

Wirkmechanismus

Propranolol eignet sich zur Therapie infantiler Hämangiome (Immunhistochemie: GLUT 1 positiv) und zeigt *keine* überzeugende Wirkung auf andere vaskuläre Anomalien (siehe Tabelle 2), insbesondere nicht auf die GLUT 1 negativen kongenitalen Hämangiome, die sich bereits bei Geburt in ihrer vollen Ausprägung präsentieren und entweder eine rasche, partielle oder ausbleibende Involution aufweisen («Rapidly-, Partially- or Non-Involuting Congenital Hemangioma», RICH, PICH; NICH). Der Wirkmechanismus von Propranolol auf prolifere-

rierende infantile Hämangiome ist weiterhin nicht geklärt. Folgende drei ineinander greifende Mechanismen werden diskutiert^{10), 11)}:

1. Vasokonstriktion (frühes «Abblassen» und «Weicherwerden» der IH)
2. Hemmung der Angiogenese durch u.a. Downregulation von VEGF- und bFGF-Genen (Wachstumsstopp)
3. Apoptoseinduktion der Kapillarendothelzellen (Regression).

Therapieerfahrungen/ Sicherheit und Nebenwirkungen

Die innerhalb der letzten 7 Jahre rasant wachsenden Daten zur Propranololtherapie infantiler Hämangiome sowie die jahrzehntelange Erfahrung von Kinderkardiologen mit Propranolol in der Behandlung von Säuglingen, ermöglichen uns heute eine evidenzbasierte Therapie mit hohem Mass an Sicherheit bezüglich Dosierung, Monitoring, und Nebenwirk-

ungen. In der bereits zitierten, doppelblind randomisiert kontrollierten, internationalen multizentrischen Phase II/III Studie (DBCT) von Léauté-Labrèze et al., erhielten 456 Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten mit therapiebedürftigen Hämangiomen Placebo, oder eines der vier Behandlungsregimes:

1 bzw. 3 mg/kg/KG/d Propranolol (Hemangiol®) über 3 bzw. 6 Monate mit je 2 Dosen täglich im Abstand von 9 Stunden.

Dabei erwies sich eine Therapie mit 3 mg/kg/KG/d und eine Therapiedauer von 6 Monaten als überlegen⁵⁾. Die Nebenwirkungen der Propranololtherapie sind in den meisten Fällen mild und transient, so dass diese nur in seltensten Fällen zum Abbruch der Therapie führten. Zu den am häufigsten und oft nur während der Anfangsphase beobachteten Symptomen zählten u. a.: leichte Akrozyanose, Diarrhoe sowie Schlafstörungen, Irritabilität,

Vaskuläre Anomalien: ISSVA Klassifikation

Vaskuläre Tumore	Vaskuläre Malformationen
Benigne: • Infantile Hämangiome (IH) • Kongenitale Hämangiome (RICH, NICH, PICH) • Tufted angioma • Granuloma pyogenicum	Einfache: • Kapilläre Malformation • Lymphatische Malformation • Venöse Malformation • Arteriovenöse Malformation
Lokal-aggressive oder Borderline: • Kaposiformes Hämangioendotheliom	Kombinierte
Maligne	Assoziiert mit anderen Anomalien

Tabelle 2: Vaskuläre Anomalien: ISSVA-Klassifikation

Adaptiert, vereinfacht nach: Wassef, M. et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies, Pediatrics. 2015 Jul; 136(1): e203–14.

IH mit möglichen assoziierten Fehlbildungen und Komplikationen

Charakteristika IH	Mögliche Assoziationen	Diagnostik
Segmentales Hämangiom > 5 cm	PHACES- Syndrom?	MRA (Kopf, Hals), Echo, vor Therapie! Ophthalmologie, TSH
	LUMBAR-Syndrom?	Sono Abdomen + spinal, ggf. MRI/MRA Becken und Abdomen, siehe Literatur ²¹⁾
Multiple IH (Anzahl >5)	Leberhämangiome?	Abdomensonographie, falls negativ ggf. im Verlauf wiederholen, TSH
Grosse subkutane Hämangiome	1. Diagnosesicherung, DD? 2. Komplikationen? a) Obstruktion? b) Shunt Volumen?	Duplexsonographie, ggf. MRI Bei grossem Shunt Volumen, Echo TSH
Problematische Lokalisation: A. Augenerlid B. «Bart» Region	A. Optische Achse? Glaukom? B. «Bart»: cave mögliches assoz. Hämangiom der oberen Luftwege ²²⁾	A. Ophthalmologie (dringend!!!) B. bei Symptomen Stridor etc. ORL

Tabelle 3: IH mit möglichen assoziierten Fehlbildungen und Komplikationen

und «Bronchitis»⁵⁾. Ein durchschnittliches Absinken der Herzfrequenz um 7 bpm und des systolischen Blutdrucks um 3 mm Hg innerhalb der ersten Stunde nach Medikamentengabe wurde beobachtet⁵⁾. Symptomatische Hypoglykämien, Bradykardien bzw. Hypotonus und Bronchospasmus wurden äusserst selten beobachtet⁵⁾. Durch eine sehr sorgfältige Evaluation der Patienten im Vorfeld, ein adäquates Therapie-Monitoring und eine exakte Instruktion der Eltern wird das Risiko dieser Ereignisse minimiert (*Abbildung 1*).

Gegenstand fachlicher Diskussion und zukünftiger prospektiver Studien ist die Frage, ob mit Langzeitnebenwirkungen der behandelten Kinder zu rechnen ist, insbesondere Auswirkungen auf Kognition und Verhalten. Dies basiert auf den theoretischen Überlegungen zur Pharmakokinetik dieser hoch-lipophilen Substanz¹²⁾. Labrèze et al. weisen diesbezüglich explizit auf die Tatsache hin, dass in der Literatur bisher kein einziger Fall mit diesen Auffälligkeiten bei Kindern beschrieben sei, obwohl über die letzten 40 Jahre, Propranolol der am häufigsten eingesetzte, und am besten dokumentierte Betablocker im Kindesalter ist¹³⁾.

Schweizer Richtlinien zur Behandlung problematischer Hämangiome mit Propranolol

Indikationsstellung und Wahl des richtigen Zeitpunkts für den Therapiebeginn

Bei ca. 10% der Hämangiome besteht eine eindeutige Indikation zu einer systemischen Betablockertherapie (*Abbildung 1*)⁸⁾. Die therapiebedürftigen Hämangiome können dabei drei grossen Bereichen zugeordnet werden³⁾:

1. IH mit Beeinträchtigung vitaler Funktionen (drohende Obstruktion z. B. der Sehachse, Luftwege, Ohren, Herzinsuffizienz durch grosses Shunt Volumen)
2. IH mit Ulzerationsgefahr (*Abbildung 2*)
3. IH mit bleibender Entstellung

Auf Grund der nun vorliegenden exzellenten Datenlage zur systemischen Propranololthe-

1a) Posterior fossa malformation, Hemangioma of the Face/neck, Arterial anomalies, Coarctation of the aorta and Cardiac defects, Eye abnormalities, sternal defects.

1b) Lower body hemangioma, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, arterial anomalies, Renal anomalies.

rapie, sehen wir uns zunehmend mit einem Patientenkollektiv im «Graubereich» konfrontiert, d. h. «Hämangiome mit möglicher ästhetischer Beeinträchtigung», die einer kritischen Abwägung bedürfen. Nicht nur die Indikationsstellung, sondern auch die Abgrenzung möglicher Differentialdiagnosen fordert vom betreuenden Arzt eine detaillierte Kenntnis vaskulärer Anomalien und frühkindlicher Tumore (u. a. Rhabdomyosarkom, Fibromyosarkom, Myofibrom), *siehe Tabelle 2*.

Kinder mit sogenannten segmentalen Hämangiomen (Hämangiome vom Plaquetyp, *Abbildung 3*) sollten frühzeitig bezüglich eines PHACES Syndroms^{1a)} bzw. eines LUMBAR Syndroms^{1b)} untersucht werden, vor Einleitung einer Betablockertherapie (*Tabelle 3*)¹⁴⁾.

Besteht die Indikation zu einer systemischen Betablockertherapie, so sollte diese möglichst früh, idealerweise zwischen der 4. und 10. Lebenswoche, begonnen werden. Wie bereits erwähnt, findet das schnellste Hämangiomwachstum in der frühen Proliferationsphase zwischen 5. und 8. Woche statt¹⁵⁾. Dadurch können bestmögliche Resultate erzielt und irreversible Schäden wie Hautatrophie, Narbenbildung oder überschüssiges Bindegewebe vermieden werden (*Abbildung 4*). Eine Zuweisung zur Therapieevaluation sollte mit Dringlichkeitsvermerk möglichst im Alter von 4 bis 5 Wochen erfolgen. Hier stellt die Teledermatologie einen sehr wertvollen Beitrag dar, da sie eine zeitnahe Beurteilung der Befunde ermöglicht und an mehreren Schweizer Zentren verfügbar ist¹⁵⁾. Eine Sensibilisierung der Geburtshelfer und perinatal versorgender Kinderärzte ist von grosser Bedeutung, da bis zu 65% der IH bereits in der ersten Lebenswoche als sogenannte Vorläuferläsionen imponieren (*Abbildung 5*)¹⁴⁾.

Das Wachstum potentiell therapiebedürftiger IH sollte sehr engmaschig kontrolliert werden. Hierbei hat sich die «Högersche Regel» zur

IH, Management im Zentrumsspital

- Multiple Hämangiome >5 (cave Leberhämangiome)
- Ulzerierte Hämangiome
- Potentiell obstruierende Hämangiome
- Grosse segmentale Hämangiome (>5cm) Abklärung PHACES, LUMBAR Syndrom
- Kardiale und/oder pulmonale Begleiterkrankungen
- Frühgeborene bis zum errechneten Termin
- Grosse Hämangiome mit potentielltem Shunt Volumen (cave Herzinsuffizienz)

Tabelle 4: IH, Management im Zentrumsspital

Festlegung der jeweiligen Reevaluationsintervalle bewährt¹⁰⁾:

Alter in Monaten = Reevaluationsintervall in Wochen

Therapieeinleitung: Wo und durch welchen Arzt?

Die Behandlung sollte durch einen Arzt erfolgen, der sowohl in der Beurteilung von vaskulären Anomalien als auch in der Behandlung von Säuglingen erfahren ist. Ausserdem sollte die Therapie an einer Institution eingeleitet werden, die akute Komplikationen bei Säuglingen adäquat behandeln kann⁸⁾. IH mit möglichen assoziierten Fehlbildungen oder Komplikationen, sowie Säuglinge mit Begleiterkrankungen, bzw. Frühgeborene, sollten an einem Zentrumsspital interdisziplinär betreut werden (*siehe Tabelle 4*).

Diagnostik vor Therapie

Vor Beginn einer systemischen Betablockertherapie ist eine sorgfältige Evaluation des Kindes obligat, um mögliche Kontraindikationen frühzeitig erkennen zu können (*Abbildung 1*). Zeigen sich hierbei Auffälligkeiten muss eine weitere pädiatrische bzw. kardiologische Abklärung erfolgen. Die Durchführung eines EKGs vor Therapie ist nicht



Abbildung 2: Infantiles Hämangiom an der Unterlippe mit beginnender Ulzeration (Pfeil)



Abbildung 3: Grosses Hämangiom vom Plaquetyp

mehr zwingender Bestandteil der Diagnostik, wird jedoch weiterhin an einigen Zentren durchgeführt⁸⁾. Hämangiome die ein «Mehr» an Diagnostik bedürfen sind in Tabelle 4 aufgeführt und sollten nur in einem erfahrenen Zentrum betreut werden.

Stationäre oder ambulante Therapieeinleitung?

Die Entscheidung zur stationären oder ambulanten Therapieeinleitung wird von Faktoren abhängig gemacht, die eine Patientengruppe mit potenziell erhöhten Komplikationen definieren (Hypoglykämien, Apnoen, kardiale Nebenwirkungen) (*Abbildung 1*). Der vom Hersteller empfohlene Abstand von einer Woche zwischen der Dosiserhöhung der Therapieeinleitung ist im Klinikablauf nicht immer realisierbar, so dass wir einen Mindestabstand von 2–3 Tagen empfehlen.

Dosierung

Der Empfehlung der europäischen Expertengruppe für eine Zieldosis von 2–3 mg/kg KG/d Propranolol schliessen wir uns an⁸⁾. Die klinische Erfahrung und die meisten publizierten Studien zeigen bei einer Dosis von 2 mg/kg KG/d ein hervorragendes Ansprechen. Daher empfehlen wir, höhere Dosen individuellen Indikationen vorzubehalten (Notwendigkeit eines dringlichen Ansprechens oder ungenügender Effekt unter 2 mg/kg KG/d) (*Abbildung 1*). Zwei anstatt der bisher meist verabreichten drei Einzeldosen pro Tag stellen für die Familien eine bedeutende Erleichterung im Alltag dar und sollten sofern keine Kontraindikationen vorliegen, angestrebt werden (*Abbildung 1*). Bei Dosen über 2 mg/kg KG/d,

kardialen Begleiterkrankungen und bei Frühgeborenen bis zum errechneten Geburtstermin, empfehlen wir jedoch weiterhin die Tagesdosis in 3 Einzeldosen aufzuteilen. Cerebrovaskuläre Anomalien sind die häufigsten mit dem PHACES-Syndrom assoziierten extrakutanen Fehlbildungen¹⁴⁾. Die mögliche Reduktion des cerebralen Perfusionsdrucks im Rahmen einer Betablockertherapie birgt das potentielle Risiko einer cerebralen Ischämie, sodass bei diesen Patienten eine langsame, individuell titrierte und engmaschig überwachte Therapieeinleitung an einem erfahrenen Zentrum erfolgen muss.

Monitoring und Elterninformation

Die Bestimmung von Blutdruck und Herzfrequenz vor der ersten Propranololgabe, sowie eine und zwei Stunden danach, stellt weiterhin den Goldstandard der Überwachung während der Therapieeinleitung dar. Bei ambulantem Therapiestart kann der Patient danach und nach erfolgter genauer Patienteninstruktion nachhause entlassen werden. Bei stationärer Therapieeinleitung erfolgt diese Art der Überwachung nach jeder Medikamentengabe. Die im Flussdiagramm aufgeführten Referenzwerte beziehen sich auf die unteren Normwerte für das jeweilige Alter (*Abbildung 1*)¹⁶⁾. Im absoluten Tiefschlaf sind v.a. bei jungen Säuglingen deutlich tiefere Werte (v.a. der Herzfrequenz) möglich und akzeptabel. Diese Werte eignen sich jedoch aus unserer Sicht nicht als unterster Grenzwert für das Monitoring¹⁶⁾. Glukosekontrollen sind nicht routinemässig notwendig und bleiben speziellen Indikationen vorbehalten. Die Familie sollte während der Therapieeinleitung, insbesonde-

re mit der Dosierpipette (z. B. Dosisangabe in Milligramm, nicht Milliliter bei Hemangiol®), den einzuhaltenden Dosisintervallen sowie mit der Erkennung möglicher Nebenwirkungen vertraut gemacht werden. Zur Vermeidung von Hypoglykämien und pulmonalen Komplikationen ist die aktive Kommunikation der folgenden drei Kernbotschaften essentiell:

1. Medikamentengabe stets zu den Mahlzeiten
2. Pausieren des Medikaments bei verminderter Nahrungsaufnahme, Verlusten z. B. bei Gastroenteritis und reduziertem Allgemeinzustand bei hochfieberhaften Infekten
3. Pausieren des Medikaments bei obstruktiver Bronchitis (Evaluation durch den Kinderarzt bei Husten)

Nach erforderlichen Therapiepausen kann die Therapie mit gleicher Dosis ohne erneutes Einschleichen fortgeführt werden.

Die Abgabe einer schriftlichen Elterninformationsbroschüre zum Zeitpunkt der Indikationsstellung hat sich international bewährt und ist zu empfehlen¹⁷⁾.

Therapiedauer und Follow-Up

In der randomisiert kontrollierten Multizenterstudie kam es nach 6 Monaten Behandlungsdauer im Anschluss an das Therapieende bei bis zu 35% der Hämangiome zu einer gewissen Verschlechterung und in 10% zu einer behandlungsbedürftigen erneuten Proliferation⁵⁾. Dies deckt sich mit unserer klinischen Erfahrung: Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Therapiedauer von 12 Monaten eine signifikant geringere Rezidivrate von 5% beobachtet wird⁸⁾. Analog zur europäischen Exper-



Abbildung 4: Zu spät zugewiesenes Hämangiom (a), wo aufgrund der bereits sehr stark proliferierten superfiziellen Komponente trotz systemischer Behandlung mit Propranolol kein ideales Ergebnis mehr zu erzielen ist (b)



Abbildung 5: Typische Hämangiom-Vorläuferläsion

tengruppe empfehlen wir daher, die Therapie ausreichend lange, ggf. bis zum 12. Lebensmonat oder je nach Art des Hämangioms auch länger, durchzuführen (*Abbildung 1*).

Referenzen

- 1) Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric dermatology* 2008; 25: 168–173.
- 2) Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *The British journal of dermatology* 2014; 170: 907–913.
- 3) Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *The British journal of dermatology* 2013; 169: 20–30.
- 4) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128: e259–266.
- 5) Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 735–746.
- 6) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2649–2651.
- 7) Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology* 2013; 30: 182–191.
- 8) Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MC, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European journal of pediatrics* 2015; 174: 855–865.
- 9) Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *European journal of pediatrics* 2011; 170: 493–501.
- 10) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *The British journal of dermatology* 2010; 163: 269–274.
- 11) Yuan WL, Jin ZL, Wei JJ, Liu ZY, Xue L, Wang XK. Propranolol given orally for proliferating infantile haemangiomas: analysis of efficacy and serological changes in vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in 35 patients. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2013; 51: 656–661.
- 12) Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *The British journal of dermatology* 2015; 172: 13–23.
- 13) Labrèze C, Voisard JJ, Delarue A, Moore N. Risk of neurodevelopmental abnormalities in children treated with propranolol. *The British journal of dermatology* 2015.
- 14) Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 1447–1456.
- 15) Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012; 130: e314–320.
- 16) Hartman ME, Cheifetz IM. Pediatric Emergencies and Resuscitation. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA. USA: Elsevier Saunders; 2011. p. 280, Table 262.281.
- 17) Martin K, Blei F, Chamlin SL, Chiu YE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatric dermatology* 2013; 30: 155–159.
- 18) Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *The New England journal of medicine* 1999; 341: 173–181.
- 19) Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *European journal of pediatrics* 2015; 174: 97–103.
- 20) Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203–214.
- 21) Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of pediatrics* 2010; 157: 795–801.e791–797.
- 22) Guye E, Chollet-Rivier M, Schroder D, Sandu K, Hohlfeld J, de Buys Roessingh A. Propranolol treatment for subglottic haemangioma. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2011; 96: F263–264.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexandra Smith und
 Dr. med. Lisa Weibel
 Abteilung für Pädiatrische Dermatologie
 Universitäts-Kinderspital Zürich
 Steinwiesstrasse 75
 CH-8032 Zürich Schweiz
lisa.weibel@kispi.uzh.ch