



**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie,
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin,
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie und der Deutschen
Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

AWMF-Register Nr.	006/100	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter

Einleitung

Die Bezeichnung Hämangiom („Blutschwamm“) wird in der Bevölkerung, aber auch von vielen Ärzten und medizinischen Mitarbeitern undifferenziert für ganz verschiedene Gefäßanomalien mit unterschiedlichen biologischen und pathologischen Merkmalen verwendet. Es muss deshalb der Leitlinie eine klare Definition vorangestellt werden.

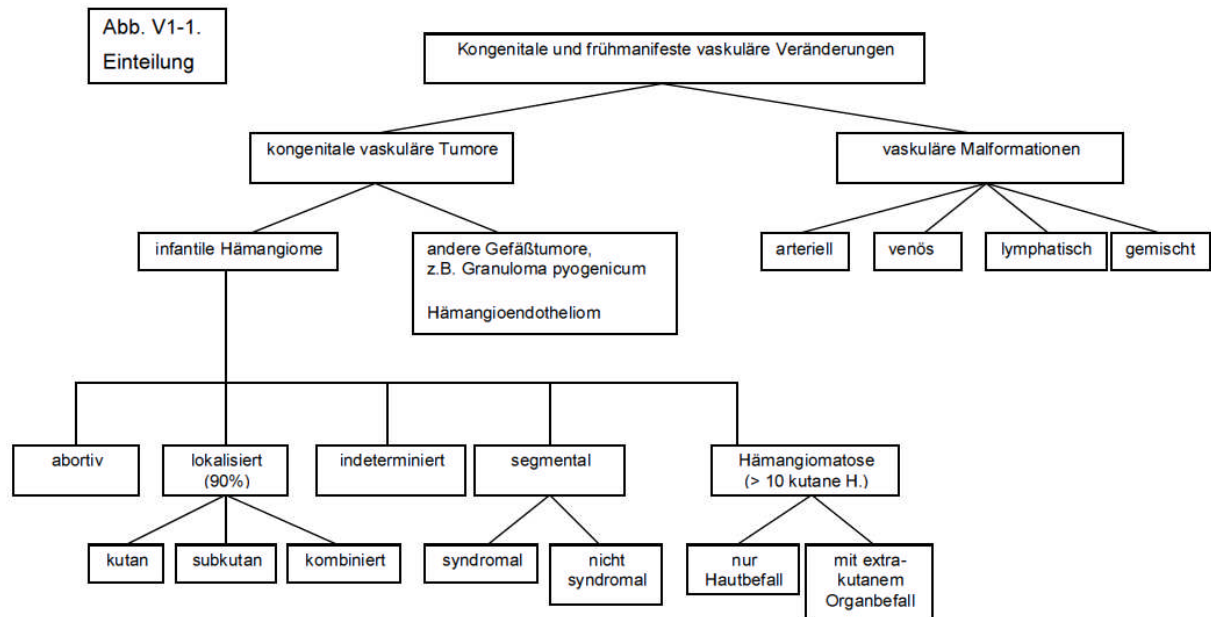
Infantile Hämangiome sind proliferierende, dem Plazentargewebe in ihrer Antigenstruktur ähnliche, vaskuläre Tumore, für deren Entstehung eine lokale oder regionale Gewebehypoxie als möglicher pathogenetischer Faktor diskutiert wird (Drolet und Frieden 2010). Sie müssen einerseits von anderen Gefäßtumoren, z.B. dem kaposiformen Hämangioendotheliom (KHE) oder dem Granuloma pyogenicum, und andererseits von arteriellen, venösen, lymphatischen oder kombinierten Malformationen des Gefäßsystems abgegrenzt werden.

Im Hinblick auf die Entscheidung für ein aktives oder abwartendes Vorgehen ist eine frühzeitige Unterscheidung erforderlich.

Hämangioendotheliome und andere kongenitale oder früh manifeste vaskuläre Tumore ebenso wie die verschiedenen Gefäßmalformationen sind von infantilen Hämangiomen abzugrenzen und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Sie werden im Weiteren nur im Rahmen der differentialdiagnostischen Abgrenzung erwähnt.

Diese Leitlinie dient der gezielten Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei infantilen Hämangiomen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Zielgruppe sind Kinder- und Jugendärzte, Kinderchirurgen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und Dermatologen in Klinik und Praxis, Allgemeinärzte und andere Ärzte, denen Kinder mit Hämangiomen vorgestellt werden.

Epidemiologie und Klinik (Abb. 1)



Infantile Hämangiome finden sich bei 4-5% aller Säuglinge (Munden et al., 2014) und bei bis zu 22% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 kg. Das weibliche Geschlecht ist bevorzugt betroffen (etwa 3:1).

Infantile Hämangiome treten typischerweise in den ersten Tagen oder Wochen nach der Geburt auf. Es gibt Vorläuferläsionen wie umschriebene Teleangiektasien, anämische, rötliche oder bläuliche Makulae oder Naevus flammeus-artige Veränderungen. Ein klassisches infantiles Hämangiom imponiert bei Geburt jedoch nie bereits als Tumor.

Das infantile Hämangiom durchläuft in der Folge drei Phasen:
 eine Wachstums-,
 eine Stillstands- und
 eine Rückbildungsphase.

Ausgeprägte Gefäßveränderungen bei Geburt müssen vor allem an die Differentialdiagnosen kaposiformes Hämangioendotheliom, an RICH, NICH (rapid involuting congenital hemangioma - RICH, non-involuting congenital hemangioma - NICH) sowie an eine vaskuläre Malformation denken lassen.

Während der **Wachstumsphase** (6-9 Monate, selten länger) proliferiert das infantile Hämangiom unterschiedlich rasch mit Flächenausbreitung und besonders mit exophytischem oder endophytisch-subkutanem Wachstum, häufig auch in Kombinationen. Bei subkutanen Hämangiomen dauert die Proliferationsphase häufig länger als bei rein kutanen Tumoren. Mehrere infantile Hämangiome können ein dissoziiertes Wachstum zeigen.

Es folgt eine unterschiedlich lange **Phase des Wachstumsstillstands**, der sich regelhaft die **Rückbildungsphase** anschließt. Diese verläuft je nach Größe und Lokalisation unterschiedlich schnell und ist meistens um das 9. Lebensjahr abgeschlossen.

Kleine infantile kutane Hämangiome regredieren meist ohne Residuen. Bei größeren Hämangiomen bleiben häufig Teleangiektasien, Areale atrophischer Haut, Narben, Cutis laxa, Hyper- oder Hypopigmentierungen oder eine wammenartige, fibrös-lipomatöse Gewebsvermehrung zurück. Diese

Residuen sind umso ausgeprägter, je größer das Hämangiom vor dem Eintritt in die Stillstands- und Regressionsphase war.

Infantile Hämangiome sind überwiegend (ca. 90%) lokalisiert, scharf begrenzt und gehen von einem meist zentralen Fokus aus. Unterschieden werden bei den lokalisierten Formen die kutanen Hämangiome, die flach (im Hautniveau) oder erhaben sein können, die subkutan gelegenen infantilen Hämangiome sowie kombinierte kutan-subkutane Formen. 60% finden sich im Bereich von Kopf und Hals.

Seltener als lokalisierte infantile Hämangiome sind die segmentalen Hämangiome, die im Bereich von Kopf/oberer Extremität oder im Lumbosakralbereich auftreten können (Inzidenz etwa 1:1000) und häufig mit Fehlbildungen von Gefäßen oder von inneren Organen einhergehen können (s.u.).

Als weitere Sonderformen sind die multifokalen infantilen Hämangiome mit und ohne extrakutane Beteiligung (> 10 kutane Hämangiome +/- Organbeteiligung) und die seltenen kongenitalen Hämangiome anzusehen. Bei RICH und NICH ist die Zugehörigkeit zu den infantilen Hämangiomen wegen einer anderen Antigenstruktur (GLUT 1-negativ) fraglich.

Komplikationen, assoziierte Erkrankungen

Bei **nicht** rasch progredienten, wenig ausgedehnten infantilen Hämangiomen, insbesondere bei Stamm- und Extremitätenlokalisation, ist in der Regel nicht mit Komplikationen zu rechnen.

Schnell wachsende infantile Hämangiome können in allen Lokalisationen, v.a. jedoch in intertriginösen Regionen Ulzerationen mit dem Risiko von Superinfektion, Blutung und Schmerzen bedingen und zu funktionellen Einschränkungen führen. Die Proliferation kann sehr rasch sein.

Lid-, peri- oder intraorbitale infantile Hämangiome können die Augenöffnung behindern, zu irreversibler Amblyopie führen und durch Bulbuskompression Anisometropie und Astigmatismus hervorrufen. Frühzeitige Kooperation mit einem erfahrenen Augenarzt ist bei dieser Lokalisation dringend anzuraten.

Im **Gesicht** können infantile Hämangiome zu Residuen (Ptosis, Gesichtsasymmetrie) führen, die je nach Ausdehnung und Stärke funktionell behindern und ästhetisch belasten. Besonderer Beachtung bedürfen im Gesicht die segmentalen Hämangiome, die mit Fehlbildungen des ZNS, der intra- und extrakraniellen Arterien, des Herzens, der Augen und mit ausgeprägten Sternumspalten einhergehen können (siehe Tab. 1).

Periorale Lokalisation kann zu Behinderung bei der Nahrungsaufnahme, zu dauerhaften Deformierungen der **Lippen** sowie im Extremfall zu Unterkiefer- und Zahnstellungsanomalien führen. Ähnliches gilt für die **Nase** mit der Konsequenz von Nasendeformitäten oder Verlegung der Nasenatmung. An den **Ohren** führen stark vaskularisierte infantile Hämangiome nicht selten zur Hypertrophie des Ohres und Knorpeldeformierungen.

Infantile Hämangiome in diesen drei Lokalisationen (Lippe, Nase, Ohr) führen bei Ausbleiben frühzeitiger Intervention am häufigsten aufgrund von Residuen zu sekundären chirurgischen Maßnahmen.

Bei Lokalisation segmentaler Hämangiome **im Bartbereich** und bei Mitbeteiligung der Mund-/Rachenschleimhaut oder der prätrachealen Haut muss auch ohne entsprechende Symptomatik an eine tracheale Beteiligung gedacht werden.

Im **Anogenitalbereich** lokalisierte, insbesondere segmentale Hämangiome besitzen ein hohes Risiko der Ulzeration und rufen häufiger Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Schmerzen und

Dermatitiden hervor. Die Assoziation mit urogenitalen und analen Fehlbildungen sowie Spina bifida occulta wurde beschrieben (siehe Tab. 1).

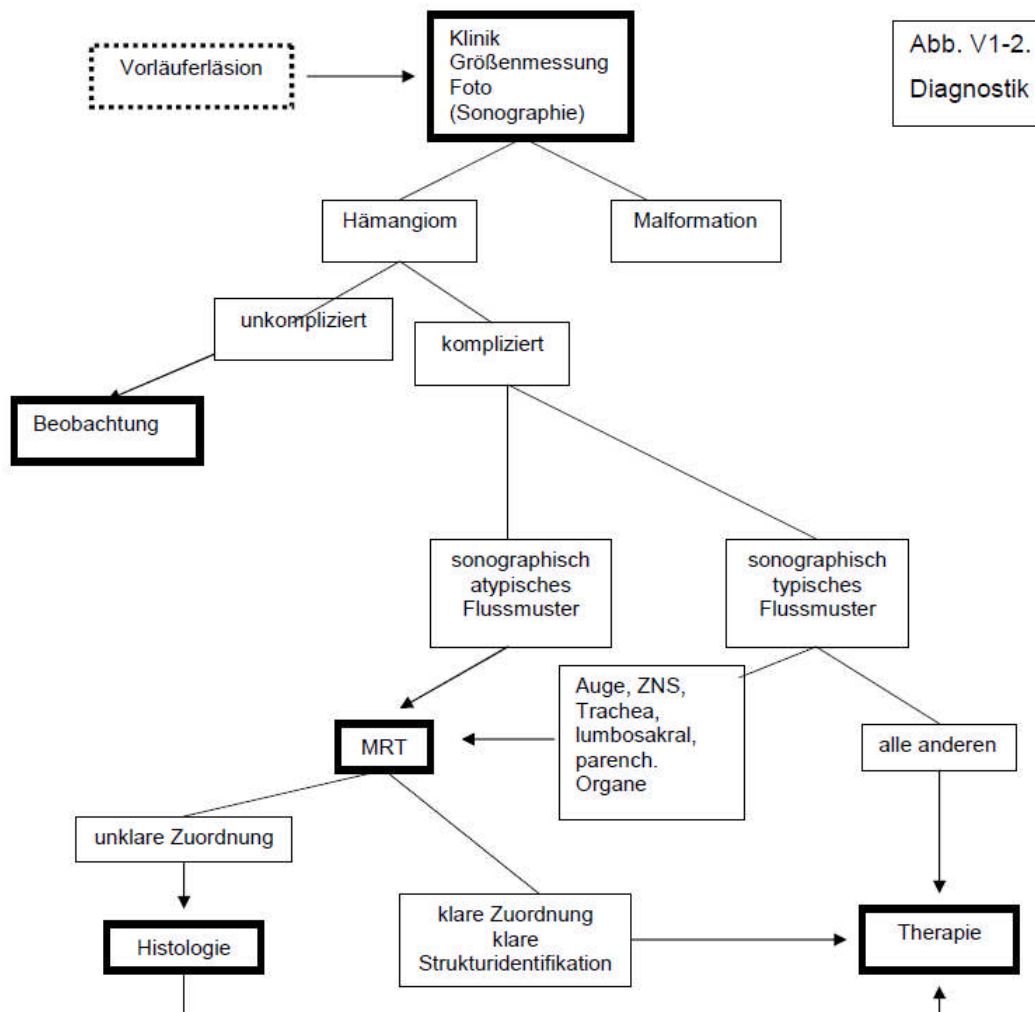
Sehr große und ausgedehnte infantile Hämangiome können zu kardialer Belastung, Kreislauf-, Blutungs- und Infektionskomplikationen und Hypothyreose führen. Eine Verbrauchskoagulopathie (Kasabach-Merritt-Phänomen) tritt dagegen nicht auf, sondern ist ein Hinweis auf ein kaposiformes Hämangioendotheliom.

Eine Sonderstellung nehmen die multifokalen infantilen Hämangiome mit und ohne extrakutane Beteiligung ein. Diese werden auch als benigne (ohne Organbeteiligung) oder diffuse neonatale Hämangiomatose bezeichnet. Multiple kutane infantile Hämangiome entstehen innerhalb weniger Tage und kommen schnell zum Wachstumsstillstand. Als extrakutane Organe können die Leber, das Gehirn, die Lunge und/oder der Gastrointestinaltrakt beteiligt sein. Je nach Größe kann es auch zu einer kardiovaskulären Belastung kommen .

Tabelle 1: Assoziierte Fehlbildungen bei segmentalen Hämangiomen

Segmentale Hämangiome im Bereich der Kopf/ Schulterregion (PHACES-Syndrom)	Posterior fossa Malformation (hintere Schädelgrube) Hämangiom (fleckförmig, Gesicht) Arterielle Anomalien Cardiale Anomalien, Aortenisthmusstenose Eye Augenanomalien Sternumspalte / supraumbilikale Raphe
Segmentale Hämangiome im Lumbosakral-bereich (PELVIS- oder SACRAL-Syndrom)	Perineales Hämangiom Externe genitale Fehlbildung Lipo-meningo-myelocele Vesicorenale Fehlbildung Imperforate anus (Analatresie) Skintags (Hautanhängsel)

Diagnostik (Abb. 2)



Die Diagnostik erfordert die Klärung von zwei Hauptfragen:

1. Liegt ein infantiles Hämangiom, ein anderer vaskulärer Tumor oder eine vaskuläre Malformation vor?
2. Falls ein infantiles Hämangiom vorliegt: In welcher Phase befindet es sich?

Anamnese und Klinik

Das wichtigste diagnostische Instrument ist zunächst die Anamnese. Hilfreich für die Unterscheidung zwischen infantilem Hämangiom (IH) und vaskulärer Malformation (VM) können drei Fragen sein:

- War die Veränderung bei Geburt vorhanden? Ja: eher VM, nein: eher IH
- Ist sie größer geworden? Ja: eher IH, nein: eher VM
- Ist sie kleiner geworden? Ja: eher IH, nein: eher VM

Weitere Differenzierungskriterien zwischen infantilen Hämangiomen und vaskulären Malformationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Abgrenzung Hämangiom – vaskuläre Malformation

Infantiles Hämangiom	Vaskuläre Malformation
Entstehung meist postnatal	bei Geburt angelegt, spätere Manifestation möglich
Größenzunahme bis 6.-9. Monat	keine frühe Größenzunahme, langsame Volumen- und Größenzunahme über Jahrzehnte möglich
Obligate Regressionsphase	Keine Regressionsphase

Bei Vorläuferläsionen oder Naevus-flammeus-artigen Veränderungen kann häufig zum Zeitpunkt der ersten Feststellung noch keine endgültige Entscheidung zwischen infantilem Hämangiom (IH) und vaskulärer Malformation (VM) getroffen werden. Hier sind kurzfristige klinische Kontrollen (Kontroll-Abstand 1 Woche pro vollendetem Lebensmonat) mit Ultraschalluntersuchung und Duplexsonographie incl. dokumentierter Größenmessung zur Beobachtung des Proliferationsverhaltens und zur Bestimmung der Tiefenausdehnung erforderlich. Die Fotodokumentation ist obligat.

Sonographie

Die Sonographie mit 7,5-, 10- oder 12-Megahertz-Schallköpfen, insbesondere auch die farbkodierte Duplexsonographie, erlaubt Aussagen über die Tiefenausdehnung, die Vaskularisierung einer Läsion und das Flussmuster. Lässt sich ein infantiles Hämangiom durch Anamnese und Untersuchung eindeutig als unkompliziert einordnen, kann auf die Sonographie verzichtet werden. Eine starke Vaskularisation ist ein deutlicher Hinweis auf die Wachstumsphase, geringe oder abnehmende Vaskularisation zeigt den Übergang in die Regressionsphase an. Finden sich nicht die typischen Flussmuster des infantilen Hämangioms, ist an die Differentialdiagnosen (andere vaskuläre Tumore oder Gefäßmalformation) zu denken.

Weiterführende diagnostische Maßnahmen

Bei sonographisch nicht eindeutigem Befund, zur Abgrenzung anderer vaskulärer Tumore und Malformationen und bei Verdacht auf Organ-, Augen- oder ZNS-Beteiligung ist eine MRT-Untersuchung indiziert. Dies gilt regelhaft bei segmentalen Hämangiomen des Gesichts-/Halsbereiches. Die Angiographie ist zur Diagnosestellung eines infantilen Hämangioms ungeeignet.

Ein segmentales Hämangiom der unteren Gesichtshälfte kann auf eine Mitbeteiligung der Atemwege hinweisen. Entsprechende klinische Symptome wie Stridor und Hinweise in Sonographie und MRT können eine Bronchoskopie in einem entsprechend ausgestatteten Zentrum notwendig machen. Eine Echokardiographie ist wegen 30% kardialer oder kardiovaskulärer Begleitbefunde (Aortenisthmusstenose) sinnvoll.

Bei flächigen lumbosakralen segmentalen Hämangiomen in der Mittellinie muss durch Sonographie oder MRT eine spinale Dysraphie abgeklärt und an urogenitale oder anale Fehlbildungen gedacht werden.

Eine histologische Sicherung der Diagnose infantiles Hämangiom ist bei klarer klinischer Diagnose nicht erforderlich.

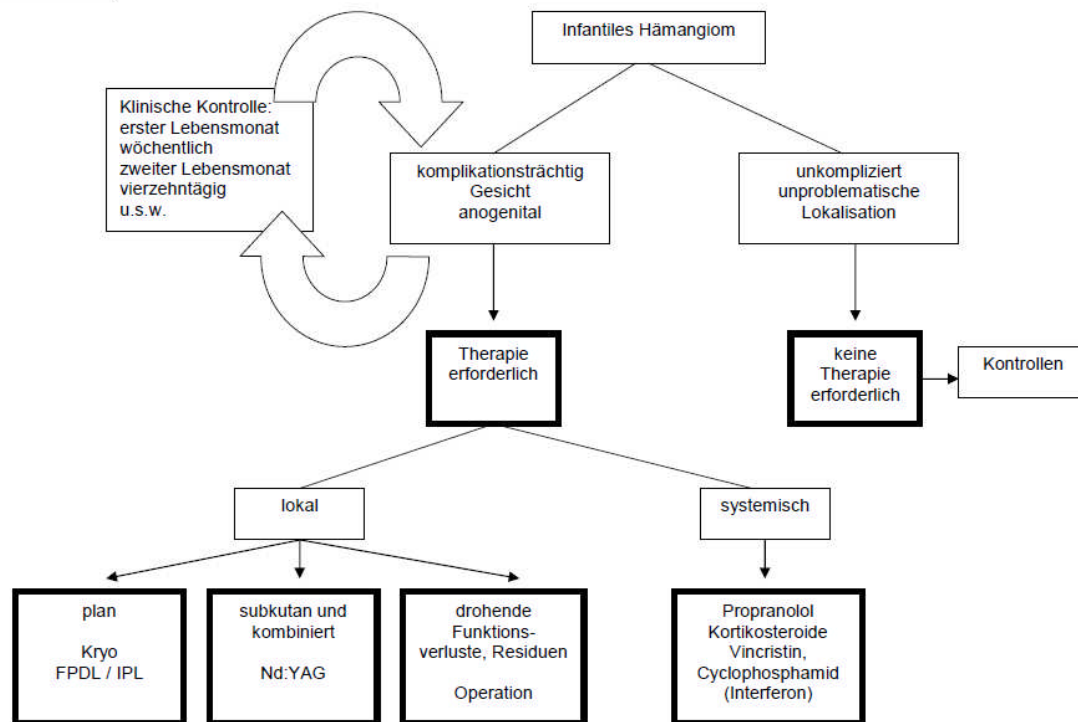
Unter Umständen kann eine Biopsie bei rein subkutanen infantilen Hämangiomen notwendig sein, wenn die Bildgebung nicht eindeutig ist (Ausschluss Malignom). In der Abgrenzung infantiler Hämangiome von anderen vaskulären Tumoren und Malformationen ist eine immunhistologische

Unterscheidung möglich (infantiles Hämangiom = GLUT1-positiv, kaposiformes Hämangioendotheliom = GLUT1-negativ).

Bei multifokalen infantilen Hämangiomen mit Organbeteiligung kann es durch die vermehrte Expression einer Deiodinase im Hämangiomgewebe zur Entwicklung einer sekundären Hypothyreose kommen. In diesen Fällen empfiehlt sich daher die Kontrolle des TSH im Serum (Huang et al., 2000; Bessko et al., 2010).

Therapie (Abb. 3)

Abb. V1-3.
Therapie



Die Indikation zum aktiven therapeutischen Vorgehen muss individuell gestellt werden.

Therapieziele sind

- der Wachstumstopp des infantilen Hämangioms,
- die beschleunigte Rückbildung bei großen infantilen Hämangiomen und/oder
- die Verhinderung oder Beseitigung funktioneller und ästhetischer Probleme (z.B. Auge, Atemwege, Visus, Gesicht).
- ggf. die beschleunigte Abheilung der Ulzeration

Bei unkomplizierten infantilen Hämangiomen in unproblematischer Lokalisation und ohne funktionelle Beeinträchtigung (Stamm, Extremitäten) ist keine Therapie erforderlich.

Infantile Hämangiome in Problemzonen (Gesicht, Anogenitalregion), bei denen sich bei engmaschigen

Kontrollen (Kontrollabstand 1 Woche pro vollendetem Lebensmonat) objektiv dokumentiertes Wachstum zeigt, sollen in diesem Frühstadium einer Behandlung unterzogen werden, um Komplikationen vorzubeugen. Dies gilt insbesondere und regelhaft für infantile Hämangiome im Augenbereich (drohende Sichtbehinderung), Lippenbereich (geringe bzw. langsame Rückbildungstendenz) und Nasenbereich (Nasendeformitäten - „Cyrano- Nase“). Im Einzelfall kann aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks auch eine sofortige Therapie ohne vorherige Kontrolle erforderlich sein.

Häufig diskutiert wird die frühe Therapie größerer infantiler Hämangiome im Bereich der Brustdrüse und des Décolletés bei Mädchen. Kosmetisch zu bedenken sind fibrolipomatöse Residuen und bleibende Asymmetrien. Eine pauschale Behandlungsempfehlung gibt es nicht. Stärker proliferierende infantile Hämangiome mit einer Fläche > 5% der Körperoberfläche oder bereits mit Komplikationen behaftete Hämangiome sollen zur Entscheidung über eine Therapie einem interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn kann entscheidend für den weiteren Verlauf sein.

Bei infantilen Hämangiomen in der Stillstands- oder Regressionsphase ist in der Regel eine abwartende Haltung zu empfehlen. Wenn jedoch Komplikationen durch Ulzerationen zu befürchten sind, ist auch bei diesen Formen eine Therapie sinnvoll.

Lasertherapie

Aufgrund der hervorragenden Wirksamkeit der oralen Propranolol-Therapie bei überschaubaren und beherrschbaren Nebenwirkungen ist die Bedeutung der Lasertherapie in den Hintergrund getreten. Der Einsatz des Blitzlampen-gepumpten gepulsten Farbstofflasers (FPDL) oder gepulster Blitzlampen (IPL) ist zur Primärtherapie nur noch bei kleinen, lokalisierten, flachen infantilen Hämangiomen indiziert, hier steht alternativ die Kryobehandlung zur Verfügung. Laserverfahren können bei der Behandlung von Hämangiom-Residuen wie Teleangiektasien zum Einsatz kommen. Je nach Ausdehnung des Befundes und Dauer des Eingriffs empfiehlt sich eine Oberflächen- (z.B. EMLA-Creme) oder Allgemeinanästhesie. Nebenwirkungen sind sehr selten. Die obligate Blauschwarzverfärbung durch Koagulation von Blutgefäßen verschwindet innerhalb von 14 Tagen, Narben treten in <1% der Fälle auf. Insbesondere anogenital besteht die Gefahr der Ulzeration mit Superinfektion.

Der cw-Nd:YAG-Laser mit größerer Eindringtiefe ist nur beim Vorliegen einer primären Kontraindikation gegenüber Propranolol, dem seltenen Fall eines Nichtansprechens auf die Therapie oder einer Ablehnung einer systemischen Therapie perkutan unter Eiskühlung oder intraläsional über Quarzfasern einsetzbar. Hierzu ist immer eine Allgemeinnarkose erforderlich. Ziel der Behandlung kann auch die Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff sein.

Bei den segmentalen Hämangiomen der unteren Gesichtshälfte sollte im Falle einer Bronchoskopie die Möglichkeit der therapeutischen Intervention (Laser) in gleicher Narkose bestehen, ist aber oft bei effektiver systemischer Therapie nicht notwendig.

Kryotherapie

Die Kryotherapie ist bei –32 Grad (elektrisch erzeugt, Peltier-Element) möglich. Die Behandlung bei –196 Grad (flüssiger Stickstoff) soll mehr Narben hervorrufen. Die Kryotherapie wird im Kontaktverfahren mit einer Eindringtiefe von 2 mm bis maximal 4 mm (abhängig von der möglichen Kompression des infantilen Hämangioms) mit Geräte-abhängigen Anwendungszeiten angewendet und ist in Deutschland für die Behandlung von kleinen, planen infantilen Hämangiomen mit einer Fläche bis zu max. 1 cm Durchmesser etabliert. Hypopigmentierungen (10-15%) und Narben sind bei sachgerechtem Einsatz selten und durch Verwendung der elektrischen Kühlung weiter zu reduzieren, lange Einwirkzeiten und große Applikatoren können jedoch Nekrosen und Narben induzieren. Blasen- und Krustenbildung ist möglich. Oberflächenanalgesie mit EMLA-Creme ist in der Regel nicht

erforderlich, da die Kühlung selbst analgetisch wirkt. Die Ergebnisse der Kryotherapie sind denen nach Farbstofflasertherapie vergleichbar.

Operative Therapie

Die Operation ist mit wenigen Ausnahmen keine primäre Therapie. Die Exzision stellt zwar häufig eine definitive Behandlungsoption eines infantilen Hämangioms dar, kommt jedoch durch die hohe Spontanregressionsrate und die Erfolge der alternativen Therapieverfahren nur noch in Einzelfällen in Betracht. Sie ist v.a. noch zur ästhetischen Verbesserung bei Hämangiom-Residuen indiziert, ggf. wenn Komplikationen drohen, die durch konservative Verfahren nicht zu beherrschen sind, bei akut drohendem Funktionsverlust (Auge, Lippen), sofern technisch möglich, und wenn die obligate Narbe keine ästhetische oder funktionelle Beeinträchtigung darstellen wird. Am behaarten Kopf ist eine Operation sinnvoll, wenn nach Abschluss der Regressionsphase kahle Stellen verbleiben oder sich ein erheblicher Gewebsüberschuss zeigt. Bei infantilen Hämangiomen im Nasen- und Lippenbereich ist im Residualstadium die (Teil-) Exzision nach vorheriger Volumenreduktion durch den cw-Nd:YAG-Laser zu diskutieren resp. nicht vermeidbar und sollte im 4.-5. Lebensjahr durchgeführt werden.

Systemische Therapieverfahren

Bei gegebener Indikation (s.o.) stellt die orale Behandlung mit **Propranolol** das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung komplizierter infantiler Hämangiome dar.

Seit 2008 hat sich die Behandlung mit Propranolol per os zur Behandlung infantiler Hämangiome weltweit als Mittel der ersten Wahl durchgesetzt. In großen Metaanalysen (Marqueling et al, 2013) und in zwei randomisierten, kontrollierten Studien (Hogeling et al, 2011; Léauté-Labrèze et al, 2014) zeigte sich eine Ansprechrate von 98% (Marqueling et al., 2013; Léauté-Labrèze et al., 2015).

Nebenwirkungen werden in rund 30% der behandelten Fälle beobachtet; sie sind temporär, dosisabhängig und überwiegend harmloser Art (>10%: Schlafstörungen, Diarrhoe; 1-10%: nächtliche Unruhe, bronchiale Obstruktion; <1%: Bradykardie, Hypoglykämie, Hypotension). In etwa 17% der Fälle kommt es nach Beendigung der üblicherweise sechsmonatigen Behandlung zu einem erneuten Wachstum, das jedoch in seinem Ausmaß begrenzt ist und nur selten zu einer erneuten Behandlung veranlasst. Möglicherweise ist eine verlängerte Behandlungszeit von bis zu 12 Monaten mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden (Giachetti et al, 2014).

Retrospektive Daten zeigen eine im Vergleich zur oralen Kortikoidtherapie deutlich höhere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungsrate von Propranolol (Price et al, 2011). Im Frühjahr 2014 wurde, Propranolol für die Behandlung komplizierter Hämangiome in der Altersgruppe 5 Wochen – 5 Monate durch die amerikanische (FDA) und europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen, in Deutschland erfolgte die Markteinführung zum 01.09.2014. Erhältlich ist Hemangiolo®, ein Saft mit 3,75 mg/ml Propranololhydrochlorid; alternativ kann auch weiterhin eine standardisierte Magistralrezeptur (Propranolol-Hydrochloridsaft 5 mg/ml, NRF 11.142) verordnet werden.

Als Basisuntersuchung vor Start der Therapie eines komplizierten infantilen Hämangioms mit Propranolol sollte bei unauffälliger Familienanamnese in Bezug auf angeborene Herz-Kreislaufkrankungen ein EKG durchgeführt werden. Während der Dosissteigerung sollten Herzfrequenz, Blutdruck und Blutzucker überwacht werden. Als Dosis sollte 2-3 mg/kg KG/Tag Propranolol in zwei Dosen verordnet werden. Ein Ausschleichen der Therapie am Ende ist nicht notwendig.

Bei den segmentalen Hämangiomen der unteren Gesichtshälfte sollte therapeutisch unmittelbar mit Propranolol, gegebenenfalls mit Steroiden begonnen werden. Bei Beteiligung von Larynx und/oder Trachea kann eine Tracheotomie erforderlich sein. Wegen des erhöhten Risikos von Hirninfarkten bei zu starken Blutdruckschwankungen sollte bei diesen Hämangiomen und beim PHACES-Syndrom die Aufdosierung langsam erfolgen und die Zieldosis 2 mg/kg KG/Tag in 3 Tagesgaben sein (Drolet et al., 2013). Zur Anwendung topischer Betablocker-Zubereitungen liegt bisher erst eine kontrollierte Studie mit lediglich 17 Probanden pro Studienarm vor (Chan et al, 2013). Ausmaß und Bedeutung der transkutanen Resorption sind noch nicht ausreichend untersucht, die kursierenden Rezepturen sind darüber hinaus nicht standardisiert. Die transkutane Resorption, deren Folgen durch den fehlenden

„first-pass-Effekt“ in der Leber verstärkt wird, kann zu unerwarteten systemischen Wirkungen führen, die insbesondere für Timolol belegt sind (McMahon et al. 2012).

Die früher übliche Behandlung mit systemischen **Kortikosteroiden** ist heute obsolet. Sie ist nur noch bei Therapieversagern oder zur Abwendung unmittelbar lebensbedrohlicher Situationen (obstruierende intratracheale infantile Hämangiome) in (kurzzeitiger) Kombination mit Propranolol indiziert. Die übliche anfängliche Dosierung beträgt 2-5 mg Prednisolonäquivalent / kg KG / Tag. Die Ansprechrate liegt abhängig von der Dosis bei 65-85%, die Therapie ist über 2 Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen je nach Therapie-Schema erforderlich. Bei zu rascher Dosisreduktion ist erneutes Wachstum (rebound) möglich. Eine Candida-Prophylaxe z.B. mit Nystatinsaft ist sinnvoll. Bei Nebenwirkungen ist eine beschleunigte Dosisreduktion möglich, Urinzucker-, Blutdruck- und ophthalmologische Kontrollen sind erforderlich. Eine anschließende temporäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist zu bedenken, zu substituieren und – ggf. auch anhand der Urinmetabolite - zu überwachen. Abhängig von der Therapiedauer wird eine reversible Wachstumsverzögerung des Säuglings beobachtet. Das Risiko von Immunsuppression und sekundärem Katarakt (primäre Katarakt augenärztlich vorher ausschließen) sind zu bedenken. Eine solche systemische Therapie bedarf der Zusammenarbeit mit dem Pädiater.

Die Verwendung von Zytostatika wie Vincristin oder die Therapie mit Interferon-alpha sind wegen schwerer Nebenwirkungen und in Anbetracht der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Propranolol obsolet.

Weitere Therapieansätze

Alternative Therapieansätze werden hier wegen der häufigen Nachfrage erwähnt, obwohl bisher keine Belege für ihre Wirksamkeit vorhanden sind.

Eine topische Therapie mit potenten Kortikosteroidcremes ist für flache periorbitale Hämangiome beschrieben, kann jedoch zu Hautatrophien und systemischer Resorption führen. Auch die intraläsionale Injektion von Kortikosteroid-Kristallsuspension ist beschrieben, Kristallembolisationen als bedeutendste Komplikation limitieren jedoch ihren Einsatz. Die Anwendung von 5%iger Imiquimod-Creme scheint bei frühzeitiger Anwendung durch ihre antiangiogene Wirkung einen Wachstumsstopp von infantilen Hämangiomen herbeiführen zu können; randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor. Die Creme ist für das Kindesalter nicht zugelassen und führt regelhaft zu einer teils erheblichen lokalen Irritation.

Nachbehandlung

Je nach Lokalisation und Ausdehnung des infantilen Hämangioms können ohne und nach jeder Therapie funktionell und/oder ästhetisch unbefriedigende Restzustände verbleiben. Diese sind bis zum Eintritt des Kindes in die Schule zu beseitigen.

Bei verbliebenen Teleangiektasien ist der Einsatz der Lasertherapie zweckmäßig, je nach Gefäßkaliber mit dem FPD-, dem IPL- oder dem cw-Nd:YAG-Laser. Stärker kalibrige teleangiektatische Gefäße lassen sich mit gutem Erfolg mit den länger gepulsten Nd:YAG-Lasern behandeln.

Hyperpigmentierungen sind nicht selten einer Behandlung mit den ultrakurzgepulsten Lasergeräten (gütegeschalteter Rubin-Laser oder Nd:YAG-Laser) zugänglich.

Narben, Cutis laxa, Wammen und ähnliche Veränderungen können exzidiert, sekundäre Gesichtasymmetrien oder –deformitäten plastisch-chirurgisch korrigiert werden.

Literatur

1. Barrio VR, Drolet BA. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther* 18:151-159, 2005
2. Bause H. Kryotherapie lokalisierter Hämangiome. Neues Verfahren mit Peltier-Elementen (-32°). Erfahrungsbericht. *Monatsschr Kinderheilk* 152:16-22, 2004
3. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 28: 649-654, 2011
4. Bessho K, Etani Y, Ichimori H, Miyoshi Y, Namba N, Yoneda A, Ooue T, Chihara T, Morii E, Aoki T, Murakami M, Mushiaki S, Ozono K. [Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism](#). *Eur J Pediatr* 169:215-21 (2010)
5. Blei F. Basic science and clinical aspects of vascular anomalies. *Curr Opin Pediatr* 17:501-509, 2005
6. Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J Pediatr Dermatol* 18:185-92, 2008
7. Bruckner AL, Frieden IJ. Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 55:671-682, 2006
8. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol* 21: 1-9, 2004
9. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-24-week-olds. *Pediatrics* 131: e1739-e1747, 2013
10. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 146:1295-1299, 2010
11. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 131:128-140, 2013
12. Enjolras O, Breviere GM, Roger G. Vincristine treatment for function- and lifethreatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr* 11:99-107, 2004
13. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 22:383-406, 2005
14. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol* 56:353-370, 2007
15. Giachetti A, Garcia-Monavo R, Sojo M et al., Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 31:14-20, 2014
16. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, Mully TW, Drolet BA. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 67:898-903, 2012
17. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 118:882-887, 2006
18. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile haemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 117:698-703, 2006
19. Hemangioma Investigator Group; Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 150:291-294, 2007
20. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128: e259-e265, 2011
21. Huang SA, Tu HM, Harney JW et al. Severe hypothyroidism caused by 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 343:185-189, 2000
22. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile hemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64:759-765, 2011

23. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, Phillips RJ, Caceres H, Lopez Gutierrez JC, Ballona R, Friedlander SF, Powell J, Perek D, Metz B, Barbarot S, Maruani A, Szalai ZZ, Krol A, Boccara O, Foelster-Holst R, Febrer Bosch MI, Su J, Buckova H, Torrelo A, Cambazard F, Grantzow R, Wargon O, Wyrzykowski D, Roessler J, Bernabeu-Wittel J, Valencia AM, Przewratil P, Glick S, Pope E, Birchall N, Benjamin L, Mancini AJ, Vabres P, Souteyrand P, Frieden IJ, Berul CI, Mehta CR, Prey S, Boralevi F, Morgan CC, Heritier S, Delarue A, Voisard JJ. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 372:735-46, 2015
24. Macarthur CJ. Head and neck hemangiomas of infancy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:397-405, 2006
25. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangioma four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol* 30:182-191, 2013
26. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in „cautiously optimistic“. *Pediatr Dermatol* 29: 127-130, 2012
27. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, Alio AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smith L, Friedlander M, Friedlander SF. Prospective study of infantile hemangiomas: Incidence, clinical characteristics, and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 170:907-913, 2014
28. Price CJ, Lattouf C, Baum B et al, Propranolol vs. corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 147:1371-1376, 2011
29. Purvis DJ, Harper JI, Hartley BE. Absent/reduced glucose transporter-1 protein expression in infantile subglottic haemangiomas. *Br J Dermatol* 155:1041-1044, 2006
30. Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 89:1134-1138, 2005
31. Rosbe KW, Suh KY, Meyer AK, Maguiness SM, Frieden IJ. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:658-65, 2010
32. Bessho K, Etani Y, Ichimori H, Miyoshi Y, Namba N, Yoneda A, et al. Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 2010;169:215-21.

Verfahren zur Konsensbildung:

Die Erstellung erfolgte in Zusammenarbeit der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Ziel war eine Abstimmung zu Klassifikation, Diagnostik und Therapie, damit die Patienten frühzeitig erkannt, zugeordnet und der weiteren Diagnostik und Therapie zugewiesen werden. Die Verabschiedung erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, die anderen formalen Verabschiedungen stehen noch aus.

Ab Oktober 2006 erfolgte die Abstimmung innerhalb der Leitliniengruppe schriftlich in einem dreistufigen Delphiverfahren unter Verwendung eines strukturierten Fragebogens. Für alle im Leitlinientext hervorgehobenen Schlüsselempfehlungen bzw. Kernaussagen wurden Zustimmung, Ablehnung und Änderungswünsche erfragt, zu den Hintergrundtexten Kommentare. Die Ergebnisse der ersten Delphirunde wurden quantitativ ausgewertet und den Teilnehmern zusammen mit den eingegangenen Kommentaren zurückgespiegelt und um erneute Abstimmung gebeten (zweite Delphirunde).

Die im Delphi-Verfahren noch strittigen Punkte und der vollständige Leitlinien-Text wurden in der Konsensus-Konferenz einzeln diskutiert und ausschließlich mit starkem Konsens (> 95% Zustimmung) beschlossen. Wegen einer neuen Therapieoption wurde im September 2009 eine Ergänzung verabschiedet. Im November 2012 und zuletzt im März 2015 erfolgte eine umfangreiche Überarbeitung. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe hat sich seit 2006 nicht geändert. Die Abstimmung des überarbeiteten Leitlinientextes erfolgte ausschließlich im Delphi-Verfahren, wie beschrieben. Bei der Leitlinien-Entwicklung wurden die Kriterien des Deutschen Instruments für Leitlinien-Entwicklung (DELBI) berücksichtigt.

Die Mitglieder der Expertengruppe erhielten für ihre Arbeit keine finanziellen Zuwendungen außer Reisekostenersatz. Es bestand redaktionelle Unabhängigkeit. Die Interessenkonflikterklärungen wurden mit Hilfe des Formblattes der AWMF eingeholt. Die Bewertungen zu den Interessenkonflikten wurden von jedem selbst vorgenommen und vom Koordinator in einer Tabelle zusammengeführt. Höger und Rößler arbeiten an Studienzentren der internationalen Hemangiol®-Studie. Hamm und Rößler haben im Dezember 2014 an einem Advisory-Board-Meeting der Fa. Pierre Fabre teilgenommen. Die Gruppe entschied, dass kein Mitglied von der Abstimmung ausgeschlossen wurde.

Mitglieder der Expertengruppe

R. Grantzow, P.P. Schmittenebecher (Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, DGKCh)

P. Höger, J. Rößler (Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, DGKJ)

H. Hamm, U. Hohenleutner (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG)

S. Reinert, J. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, DGMKG)

P. Höger und H. Hamm vertreten zudem die AG pädiatrische Dermatologie der DDG

Erstellungsdatum:

09/2002

Letzte Überarbeitung:

02/2015

Nächste Überprüfung geplant:

03/2018

Der Koordinator Herr Prof. Dr. Peter P. Schmittenebecher ist der Ansprechpartner für die Aktualisierung.

20.03.2018: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 27.02.2020