

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (federführend),
 der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin,
 der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der
 Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, der Deutschen Gesellschaft
 für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Deutschen Gesellschaft für
 HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Deutsche Röntgengesellschaft,
 Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive
 Therapie**

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

Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter

Einleitung

Die Bezeichnung Hämangiom („Blutschwamm“) wird häufig undifferenziert für verschiedene Gefäßanomalien mit unterschiedlichen biologischen und pathologischen Merkmalen verwendet. Daher muss dieser Leitlinie die klare Definition für infantile Hämangiome vorangestellt werden.

Infantile Hämangiome sind proliferierende, dem Plazentargewebe in ihrer Antigenstruktur ähnliche Gefäßtumoren, für deren Entstehung eine lokale oder regionale Gewebhypoxie als möglicher pathogenetischer Faktor diskutiert wird [20].

Infantile Hämangiome müssen sowohl von anderen vaskulären Tumoren (kongenitale Hämangiome, Granuloma pyogenicum, kaposiformes Hämangioendotheliom) und nicht-vaskulären Raumforderungen (Dermoidzyste, nasales Gliom, Myofibrom, Sarkome) als auch von vaskulären Malformationen (arteriovenöse, venöse, lymphatische, kapilläre, kombinierte Malformationen des Gefäßsystems, Syndrome) abgegrenzt werden [45].

Diese klare Unterscheidung in der Diagnose muss frühzeitig durch den behandelnden Arzt hinsichtlich der Indikation für ein aktives oder abwartendes therapeutisches Vorgehen erfolgen.

Kaposiforme Hämangioendotheliome (KHE) und andere kongenitale oder früh manifeste vaskuläre Tumore sind ebenso wie die vaskulären Malformationen nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Sie werden im Weiteren nur im Rahmen der differentialdiagnostischen Abgrenzung erwähnt.

Diese Leitlinie dient der gezielten Indikationsstellung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei infantilen Hämangiomen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Zielgruppe sind Kinderchirurgen, Kinder- und Jugendärzte, Dermatologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, HNO-Ärzte, Radiologen. Die Leitlinie dient der Information für alle anderen Ärzte in Klinik und Praxis, denen Kinder mit infantilen Hämangiomen vorgestellt werden.

Klassifikation

Die infantilen Hämangiome gehören gemäß der ISSVA-Klassifikation 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies) zu den benignen Gefäßtumoren [15].

Gefäßanomalien			
Gefäßtumoren	Gefäßmalformationen		
	Einfach	Kombiniert	Assoziierte Syndrome
benigne lokal aggressiv/ Borderline maligne	kapillär	kapillär-venös, kapillär-lymphatisch	Klippel-Trenaunay
	lymphatisch	lymphatisch-venös, kapillär-lymphatisch-venös	Parkes-Weber
	venös		Servelle-Martorell
	arteriovenös		Sturge-Weber
	arteriovenöse Fistel	kapillär-arterio-venös kapillär-lymphatisch-arterio-venös	Proteus CLOVES
		andere	andere

Tabelle 1: ISSVA-Klassifikation der Gefäßanomalien [15]

Benigne Gefäßtumoren
Infantile Hämangiome
Kongenitale Hämangiome (RICH, NICH, PICH)
Büschelartiges Angiom (Tufted Angioma)
Spindelzell-Hämangiome
Epitheloidzell-Hämangiome
Granuloma pyogenicum
andere

Tabelle 2: ISSVA-Klassifikation der benignen Gefäßtumoren [15]

Eine Sonderstellung nehmen die **multifokalen infantilen Hämangiome mit und ohne extrakutane Beteiligung** ein. Sie bleiben zumeist klein, können jedoch anders als die fokalen infantilen Hämangiome noch bis zum Ende des ersten Lebensjahres, selten auch darüber hinaus, neu auftreten [56]. Extrakutan können die Leber, das Gehirn, die Lunge und/oder der Gastrointestinaltrakt beteiligt sein.

Epidemiologie, Klinik

Infantile Hämangiome finden sich bei 4-5% aller Säuglinge und treten bevorzugt beim weiblichen Geschlecht (Verhältnis 3:1), bei hellhäutiger Abstammung und bei bis zu 30% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g auf [1,35,39]. Anomalien der Plazenta stellen einen Risikofaktor dar [49].

Bereits zum Zeitpunkt der Geburt können **Vorläuferläsionen**, wie umschriebene Teleangiektasien sowie anämische, rötliche oder blasslivide Makulae, die mit einem vaskulären Naevus verwechselt werden können, erkennbar sein.

Die klassischen infantilen Hämangiome imponieren zum Zeitpunkt der Geburt nie als Tumor und werden typischerweise erst in den ersten Tagen oder Wochen nach der Geburt sichtbar und vergrößern sich.

Ausgeprägte Gefäßveränderungen bei Geburt müssen vor allem an die Differentialdiagnosen kaposiformes Hämangioendotheliom (KHE), kongenitales Hämangiom (RICH=Rapid Involuting Congenital Hemangioma, PICH=Partially Involuting Congenital Hemangioma, NICH=Non-Involuting Congenital Hemangioma) sowie an eine vaskuläre Malformation denken lassen.

Das infantile Hämangiom durchläuft **drei aufeinander folgende Phasen** [35,39]:

1. Proliferationsphase (initial rasch)
2. Übergangsphase
3. Involutionsphase

Während der **Proliferationsphase** (erste 6-9 Lebensmonate, selten länger) proliferiert das infantile Hämangiom unterschiedlich rasch mit Flächenausbreitung, im Einzelfall in Kombination mit exophytischem und/oder endophytisch subkutanem Wachstum.

Bei kutan lokalisierten infantilen Hämangiomen findet das Hauptwachstum im 2. bis 5. Lebensmonat statt. In einem Alter von drei Monaten ist bereits 80% des Wachstums vollzogen [13]. Bei subkutanen Hämangiomen dauert die Proliferationsphase häufig länger als bei rein kutanen Tumoren. Mehrere infantile Hämangiome können bei einem Patienten auch ein dissoziiertes Wachstum zeigen.

An der Pathogenese der Proliferation infantiler Hämangiome scheint das Renin-Angiotensin-System beteiligt zu sein [18,32,63]. Zur Unterstützung dieser Hypothese sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Es folgt eine unterschiedlich lange **Übergangsphase**, der sich regelhaft die **Involutionsphase** anschließt. Diese verläuft je nach Größe und Lokalisation unterschiedlich schnell. Bei großen infantilen Hämangiomen kann sie sich über 8-10 Jahre erstrecken. Bei 80-90% der Tumoren ist die Regression im Alter von vier Jahren abgeschlossen [5,35,42].

Kleine kutane infantile Hämangiome regredieren meist vollständig. Bei größeren bleiben ohne Therapie in 55%-70% aller Fälle **Residuen** in Form von Teleangiektasien, atrophischer Haut, Narben infolge Ulzeration, Cutis laxa, Hyper- oder Hypopigmentierungen oder eine wammenartige, fibrolipomatöse Gewebsvermehrung zurück [4,39]. Diese Residuen sind vor allem bei größeren, kombinierten und komplizierten infantilen Hämangiomen zu beobachten.

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

Seltener sind die segmentalen Hämangiome, die in der Kopf-Hals-Region, an der oberen Extremität oder in der Lumbosakralregion auftreten können (Inzidenz etwa 1:1000). Sie

können als mögliche syndromale Erkrankungen mit Fehlbildungen der Gefäße und/oder inneren Organe einhergehen.

Eine weitere Sonderform sind die multifokalen infantilen Hämangiome (5 oder mehr kutane Hämangiome) mit und ohne extrakutane Beteiligung.

Komplikationen, assoziierte Erkrankungen

Bei den infantilen Hämangiomen werden unkomplizierte (85-90%) und komplizierte Formen (10-15%) unterschieden [61].

Komplizierte infantile Hämangiome sind gekennzeichnet durch:

1. Funktionelle Beeinträchtigung
2. Ulzeration
3. Weitere Komplikationen: sekundäre Hypothyreose, extrakutane Manifestationen
4. Assoziierte Fehlbildungen (Syndrome)
5. Langfristige ästhetische Beeinträchtigung

1. Funktionelle Beeinträchtigung

Die Lokalisation in Problemzonen kann zu einer funktionellen Beeinträchtigung führen.

Lid-, peri- oder intraorbitale infantile Hämangiome über 1 cm können die Augenöffnung behindern, zu Ptose und irreversibler Amblyopie führen und durch Bulbuskompression Anisometropie und Astigmatismus hervorrufen. Daher wird bei diesen Lokalisationen dringend zur frühzeitigen Kooperation mit einem erfahrenen Augenarzt geraten.

Im **Gesicht** können infantile Hämangiome zu Residuen mit Gesichtasymmetrie führen, die je nach Ausdehnung und Stärke funktionell behindern und ästhetisch belasten können. Besonderer Beachtung bedürfen im Gesicht die segmentalen Hämangiome, die mit Fehlbildungen des ZNS, der intra- und extrakraniellen Arterien, des Herzens, der Augen und ventralen Mittelliniendefekten mit ausgeprägten Sternumspalten einhergehen können (PHACES-Syndrom, Tabelle 3).

Periorale Lokalisation kann zur Behinderung der Nahrungsaufnahme, zu dauerhaften Deformierungen der **Lippen** sowie im Extremfall zu Zahnstellungsanomalien sowie zu einer elastischen Deformierung des Gesichtsschädels führen. Ähnliches gilt für die **Nase** mit der Konsequenz von Nasendeformitäten (Cyrano-Nase) oder einer Verlegung der Nasenhaupthöhle. An den **Ohren** führen stark vaskularisierte infantile Hämangiome nicht selten zur auch teilweisen Vergrößerung des Ohres und zu Knorpeldeformierungen.

Infantile Hämangiome mit **Lokalisation im Bereich von Auge, Nase, Lippe und Ohr** machen beim Ausbleiben einer frühzeitigen Intervention am häufigsten sekundäre invasive Maßnahmen aufgrund von Residuen erforderlich.

Infantile Hämangiome im Bereich der Subglottis sind selten, können jedoch bei rascher Proliferation durch **Obstruktion der oberen Luftwege** eine lebensbedrohliche Situation hervorrufen. Sie treten isoliert oder in Kombination mit segmentalen Hämangiomen der unteren Gesichtshälfte (Bartbereich) im Rahmen eines PHACES-Syndroms auf [26,46].

Sehr große und ausgedehnte infantile Hämangiome können zu einer **Herz-Kreislauf-Belastung** (High-Output-Herzinsuffizienz) führen [29]. Eine Verbrauchskoagulopathie

(Kasabach-Merritt-Phänomen) tritt dagegen nicht auf, sondern ist meist ein Hinweis auf ein kaposiformes Hämangioendotheliom.

2. Ulzeration

Vor allem im **Anogenitalbereich** lokalisierte und segmentale infantile Hämangiome besitzen ein hohes Risiko der Ulzeration und rufen häufiger Komplikationen wie Schmerzen, Blutungen, Infektionen und Dermatitis hervor.

Rasch wachsende infantile Hämangiome können in allen Lokalisationen, insbesondere in intertriginösen Regionen, **Ulzerationen** mit dem Risiko von Superinfektion, Schmerz und Blutung verursachen und zu funktionellen Einschränkungen führen.

3. Weitere Komplikationen

Die vermehrte Expression einer Deiodinase im Hämangiomgewebe kann durch Inaktivierung der Schilddrüsenhormone zu einer **sekundären Hypothyreose** führen [29,35].

Eine gleichzeitige **extrakutane Manifestation** infantiler Hämangiome ist selten und betrifft vor allem große, segmentale infantile Hämangiome. Eine Mitbeteiligung vor allem der Leber [40], des Herzens [52], des Gehirns [22], der Lunge [16], der Glandula parotis [27] und/oder des Gastrointestinaltrakts [34] ist beschrieben.

Bei infantilen Hämangiomen der Leber werden drei Formen unterschieden: fokale/solitäre Tumoren (kein echtes infantiles, sondern ein kongenitales Hämangiom), multifokale Tumoren (mit Unterscheidung zählbar vs. unzählbar) und ein diffuser Befall des Organs [36].

Zusätzlich zu den o. g. Komplikationen großer Hämangiome kann durch Hepatomegalie ein abdominelles Kompartmentsyndrom und eine Ateminsuffizienz resultieren [57].

4. Assoziierte Fehlbildungen

Segmentale infantile Hämangiome mit assoziierten Fehlbildungen sind als PHACES-Syndrom [10] und PELVIS-Syndrom [21] beschrieben (Tabelle 3). Dabei überwiegen die inkompletten Formen.

Segmentale infantile Hämangiome in der Kopf-/Hals-/Oberkörperregion (PHACES-Syndrom)	Posterior fossa malformation (Fehlbildung der hinteren Schädelgrube) Hämangiom über 5 cm an Kopf und Hals Arterielle Anomalie Cardiale Anomalie , Aortenisthmusstenose Eye (Augenanomalien) Sternumspalte/ supraumbilikale Raphe
Segmentale infantile Hämangiome in der Lumbosakralregion (PELVIS- oder SACRAL- oder LUMBAR-Syndrom)	Perineales Hämangiom Externe genitale Fehlbildung Lipomeningomyelocele Vesikorenale Fehlbildung Imperforate anus (Analatresie) Skin tags (Hautanhängsel)

Tabelle 3: Segmentale infantile Hämangiome und assoziierte Fehlbildungen

5. Langfristige ästhetische Beeinträchtigung

Trotz der regelhaften natürlichen Rückbildung infantilen Hämangiome verbleiben in 55-70% Residuen mit ästhetischer Beeinträchtigung. Diese betreffen vor allem prominente und oberflächliche infantile Hämangiome. Häufige kutane Residuen sind Teleangiectasien, Blässe der betroffenen Haut und Pigmentverschiebungen.

Infantile Hämangiome im Bereich von Auge, Nase, Lippe und Ohr machen beim Ausbleiben einer frühzeitigen Intervention am häufigsten aufgrund von Residuen sekundäre chirurgische Maßnahmen erforderlich.

Größere infantile Hämangiome an der **weiblichen Brust** können die Entwicklung der Brustdrüse sowie die Form der Brustwarze dauerhaft beeinträchtigen und zu einer ästhetisch störenden Asymmetrie der Brust führen [62].

Diagnostik

Die Diagnostik erfordert zu Beginn die Klärung von zwei Fragen:

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 daher zunächst die Anamnese. Hilfreich für die Unterscheidung zwischen infantilem Hämangiom (IH) und vaskulärer Malformation (VM) können die folgenden 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 infantilem Hämangiom und vaskulärer Malformation beziehen sich auf den klinischen Verlauf.

	Infantiles Hämangiom	Vaskuläre Malformation
Zeitpunkt der Manifestation	Nach der Geburt	Bei Geburt (Symptome können jedoch erst später auftreten)
Größenzunahme	In den ersten Lebensmonaten rasch, danach langsam	In den ersten Lebensmonaten kaum, über Jahrzehnte langsam
Regression	Obligat	Keine

Tabelle 4: Unterscheidung zwischen infantilem Hämangiom und vaskulärer Malformation

Bei **Vorläuferläsionen der infantilen Hämangiome** kann manchmal zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch keine endgültige Unterscheidung zwischen infantilem Hämangiom und vaskulärer Malformation getroffen werden. Hier sind kurzfristige klinische Kontrollen im Abstand von einer Woche pro vollendetem Lebensmonat ggf. mit Sonographie und/oder Duplexsonographie und eine dokumentierte Größenmessung zur Beobachtung des Proliferationsverhaltens sowie zur Bestimmung der Tiefenausdehnung erforderlich. Die Fotodokumentation mit Größenmaßstab ist obligat.

Andererseits können sich auch vaskuläre Malformationen, z.B. lymphatische oder venöse, erst später manifestieren.

Lässt sich ein infantiles Hämangiom durch **Anamnese und Klinik** eindeutig als unkompliziertes infantiles Hämangiom einordnen, ist keine weitere Diagnostik erforderlich.

Darüber hinaus bestimmt das Erscheinungsbild des infantilen Hämangioms die Art und den Umfang der weiteren Diagnostik (Tabelle 5).

Tabelle 5: Diagnostik infantiler Hämangiome

Art des infantilen Hämangioms	Art der Diagnostik
Alle	Anamnese und klinische Untersuchung
Lumbosakrale infantile Hämangiome	Sonographie* der Lumbosakralregion und des Urogenitaltraktes; ggf. MRT spinal/Becken
Fünf und mehr kutane infantile Hämangiome	Sonographie* des Schädels und der Leber; TSH im Serum
Subkutane infantile Hämangiome (mit unklarer Tiefenausdehnung)	Sonographie*
Große (> 1% Körperoberfläche), multifokale infantile Hämangiome	Echokardiographie und TSH im Serum
Segmentale infantile Hämangiome der Kopf- / Hals-Region	Sonographie*, Echokardiographie, MRT Schädel inkl. Orbita / kontrastmittelunterstützte, dynamische MR-Angiographie der supraaortalen und zerebralen Arterien
Große (> 1% Körperoberfläche) infantile Hämangiome der Kinn- und vorderen Halsregion	Sonographie* ggf. Laryngoskopie, MRT
Augennahe, potentiell den Visus beeinträchtigende infantile Hämangiome	Augenärztliche Untersuchung ggf. Sonographie*, MRT (orbitale Beteiligung)
Tumoren unklarer Klassifikation	Biopsie (Histologie und Immunhistochemie), ggf. bildgebendes Staging
Leberhämangiome	Sonographie*, insbesondere bei unklarer DD: MRT mit dynamischen Kontrastmittel-verstärkten Sequenzen
*Empfehlenswert immer B-Bild und farbkodierte Duplexsonographie DD: Differentialdiagnose; MRT: Magnetresonanztomographie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon	

Sonographie

Die Sonographie mit 7.5-, 10- oder 12-Megahertz-Schallköpfen, ergänzt um die farbkodierte Duplexsonographie, erlaubt Aussagen über die Tiefenausdehnung, die Vaskularisierung und das Flussmuster der Läsion. Eine starke Vaskularisation ist ein deutlicher Hinweis auf Aktivität in der Wachstumsphase. Eine geringe oder abnehmende Vaskularisation zeigt den Übergang in die Regressionsphase an. Findet sich das für ein infantiles Hämangiom typische Flussmuster nicht, müssen die bekannten Differentialdiagnosen bedacht werden.

Bei 5 oder mehr kutanen infantilen Hämangiomen wird im Rahmen des Screenings eine Schädel- und Leber-sonographie zum Ausschluss einer extrakutanen Beteiligung empfohlen [35,36].

Weiterführende Diagnostik

Bei großen und multiplen infantilen Hämangiomen, insbesondere mit extrakutaner Beteiligung, empfiehlt sich zum Ausschluss einer sekundären Hypothyreose die Kontrolle des **TSH im Serum** [8,31].

Bei sonographisch nicht eindeutig von Gefäßtumoren, anderen soliden Tumoren oder Gefäßanomalien abgrenzbarem Befund und bei Verdacht auf Augen-, ZNS-, Leber- oder andere Organbeteiligung ist eine Magnetresonanztomographie (**MRT**) indiziert [35,69]. Diese ist insbesondere bei segmentalen Hämangiomen der Kopf- und Halsregion erforderlich [61]. In diesen Fällen kann auch eine **MR-Angiographie** von Kopf, Hals und großen thorakalen Gefäßen mit/ ohne Kontrastmittel zur Erfassung assoziierter Gefäßanomalien (PHACES-Syndrom) angezeigt sein.

Bei flächigen segmentalen Hämangiomen in lumbosakraler Lokalisation müssen durch Sonographie und/oder MRT eine spinale Dysraphie, urogenitale und anale Fehlbildungen ausgeschlossen werden [17].

Ein segmentales Hämangiom der unteren Gesichtshälfte kann auf eine Mitbeteiligung der oberen Luftwege mit Gefahr der Obstruktion hinweisen. Der klinische Befund und/oder Hinweise in der Bildgebung (MRT) können eine **Laryngoskopie** notwendig machen [46].

Bei vaskulären Tumoren unklarer Klassifikation kann neben einer MRT [68] eine **Biopsie** zur histologischen Befundsicherung einschließlich Immunhistochemie notwendig sein. Eine histologische Sicherung der Diagnose infantiles Hämangiom ist bei einem eindeutigen klinischen Befund nicht erforderlich.

Wichtigster immunhistologischer Marker ist das **Glukose-Transporter-Protein 1** (GLUT1-Protein), das vom Gewebe des infantilen Hämangioms exprimiert wird (GLUT1-positiv) [50]. Im Gegensatz dazu exprimieren die wichtigsten differentialdiagnostisch zu bedenkenden Gefäßtumoren (kongenitale Hämangiome, Granuloma pyogenicum, büschelförmiges Angiom, kaposiformes Hämangioendotheliom) diesen Marker nicht (GLUT1-negativ).

Therapie

Bei komplizierten infantilen Hämangiomen (10-15%) sollte die Indikation zu einer Therapie frühzeitig gestellt werden. Im Einzelfall kann die Vorstellung bei einem erfahrenen Kollegen, in ausgewählten Fällen auch in einer entsprechenden interdisziplinären Spezialsprechstunde, notwendig sein, um Spätfolgen zu vermeiden [29,35,39].

Therapie-Ziele:

- Frühzeitiger Wachstumstopp
- Beschleunigte Rückbildung
- Prävention funktionell und ästhetisch beeinträchtigender Komplikationen
- Beschleunigte Abheilung einer Ulzeration

Infantile Hämangiome in Problemzonen mit objektiv dokumentiertem Wachstum sollten möglichst zu Beginn der Wachstumsphase, idealerweise im 2.-5 Lebensmonat, einer Behandlung unterzogen werden, um Komplikationen vorzubeugen. Im Einzelfall kann

aufgrund der Anamnese und des klinischen Eindrucks eine sofortige Therapie ohne vorherige Kontrollen erforderlich sein.

Nach Abschluss des Wachstums ist eine abwartende Haltung zu empfehlen. Sind jedoch Komplikationen durch Ulzerationen zu befürchten, ist auch bei diesen Formen eine Therapie sinnvoll.

Propranolol-Therapie

Therapie der Wahl komplizierter infantiler Hämangiome ist die systemische (orale) Behandlung mit dem nicht-selektiven Beta-Blocker Propranolol. Dies gilt insbesondere für komplizierte infantile Hämangiome mit Ulzeration und Blutung, unabhängig von der Organmanifestation [65].

Therapie der Wahl ist für infantile Hämangiome die systemische Behandlung mit dem Beta-Blocker **Propranolol**.

In großen Metaanalysen [44] und zwei randomisierten, kontrollierten Studien [30,37] zeigte sich bei Therapiebeginn im Verlauf der ersten sechs Lebensmonate eine Ansprechrate von 98%.

Neben der Behandlung komplizierter kutaner infantiler Hämangiome ist Propranolol auch die Therapie der Wahl für komplizierte extrakutane infantile Hämangiome [22,40,52].

Der Wirkmechanismus von Propranolol auf infantile Hämangiome ist noch unklar, die folgenden Mechanismen werden diskutiert [30]:

- Vasokonstriktion
- Erniedrigung des Spiegels von VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und FGF-2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2) (Hemmung der Angiogenese)
- Induktion der Apoptose in proliferierenden Endothelzellen
- Hemmung der Freisetzung von Renin (Modulation des Renin-Angiotensin-Systems)

Seit 2014 ist Propranolol für die Behandlung komplizierter Hämangiome in der Altersgruppe fünf Wochen bis fünf Monate von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen. Als Fertigarzneimittel ist ein Saft mit 3.75 mg/ml Propranololhydrochlorid erhältlich. Alternativ kann auch eine standardisierte Magistralrezeptur (Propranolol-Hydrochlorid-Saft 5 mg/ml, NRF 11.142.) verordnet werden.

Vor dem Einsatz von Propranolol sollte auch bei einem gesunden Säugling und unauffälliger Familienanamnese hinsichtlich angeborener Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein **EKG** durchgeführt werden.

Nur bei Verdacht auf eine kardiale Erkrankung und/oder positiver Familienanamnese sollte im Vorfeld eine Echokardiographie veranlasst werden [24].

Die Einstellung auf Propranolol kann bei reif geborenen Kindern ohne Begleiterkrankungen ambulant oder stationär erfolgen [36]. Eine stationäre Einstellung mit Monitoring des Blutdruckes und der Herzfrequenz wird für Kinder mit einem korrigierten Lebensalter unter 8 Wochen, relevanten kardialen/ respiratorischen Begleiterkrankungen, assoziierten Fehlbildungen und schwierigen sozialen Verhältnissen empfohlen [28,35].

Der Einsatz von Propranolol bei Frühgeborenen mit einem korrigierten Lebensalter unter fünf Wochen erfolgt weiterhin „Off-Label“. Einzelne Studien zeigen keine erhöhte

Nebenwirkungsrate [39], die Einstellung auf Propranolol sollte jedoch unter stationären Bedingungen mit Monitoring der Herzfrequenz und des Blutzuckers erfolgen.

Die Therapie mit Propranolol wird einschleichend mit einer Dosis von 1 mg/kg KG/ Tag begonnen und im stationären Setting täglich, im ambulanten Setting wöchentlich auf die **Zieldosis 2 (-3) mg/kg KG/Tag**, verteilt auf zwei, in begründeten Fällen drei Einzeldosen gesteigert.

Allgemein wird nach Dosissteigerung in der ersten und zweiten Stunde nach Propranolol-Gabe die Kontrolle der Herzfrequenz empfohlen [38]. Blutdruckkontrollen sind bei ansonsten gesunden reifen Säuglingen weder vor noch unter der Therapie erforderlich [28,60,70].

Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos von Hirninfarkten sollte bei segmentalen Hämangiomen des Gesichts im Rahmen eines PHACES-Syndroms die Aufdosierung mit 0,5 mg/kg KG/Tag beginnen. Die Zieldosis beträgt 2 mg/kg KG/Tag in 3 Einzelgaben. Vor Therapiebeginn sollte eine cMRT mit Gefäßdarstellung zum Ausschluss von Stenosen zerebrovaskulärer Gefäße erfolgen, da möglicherweise das vereinzelt berichtete Risiko von Gefäßinfarkten durch die leichte Blutdrucksenkung unter Propranolol erhöht sein könnte [58].

Propranolol sollte **zu oder kurz nach den Mahlzeiten** gegeben werden. Bei unzureichender Nahrungsaufnahme oder rezidivierendem Erbrechen und drohender Hypoglykämie sollte die Behandlung ebenso wie bei einer obstruktiven Bronchitis passager ausgesetzt werden [19,35,38].

Die zu verabreichende Menge des Medikaments muss im Verlauf der Therapie regelmäßig (d.h. alle 4 Wochen) an das steigende Gewicht des Kindes angepasst werden. Ein Ausschleichen der Therapie am Ende ist nicht notwendig.

Nebenwirkungen werden in rund 30% der behandelten Fälle beobachtet. Sie sind temporär, dosisabhängig und überwiegend harmloser Natur.

Bei mehr als 10% der Patienten kommen Schlafstörungen, kalte Extremitäten und Diarrhoe vor, in 1-10% nächtliche Unruhe und Bronchospasmus, bei weniger als 1% (meist asymptomatisch) Bradykardie, Hypoglykämie und arterielle Hypotonie [2,33,38]. In der Regel ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich. Prädiktive Faktoren für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen sind ein Lebensalter von weniger als drei Monaten, Frühgeburtlichkeit und ein geringes Körpergewicht [33].

Als lipophiler Beta-Blocker kann Propranolol die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Für den in der Literatur diskutierten negativen Einfluss auf die psychische Entwicklung oder kognitive Funktionen des Kindes geben die wenigen hierzu publizierten Studien jedoch bisher keinen hinreichenden Anhalt. In nicht-kontrollierten Studien wurde bei einigen Kindern eine transiente Verzögerung der motorischen Entwicklung beobachtet [43]. Der Einfluss des Propranolols ist derzeit jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Die **Dauer der Therapie** sollte **mindestens sechs Monate** betragen [38].

In etwa 15-20% aller Fälle wird nach Beendigung der Propranolol-Therapie ein erneutes Wachstum (Rebound) beobachtet. Dieses ist jedoch in seinem Ausmaß begrenzt und zwingt nur selten zu einer Wiederaufnahme der Behandlung [12,66]. Als prädiktive Faktoren für einen Rebound gelten ein frühzeitiges Therapieende, subkutane und gemischte infantile Hämangiome sowie das weibliche Geschlecht [59]. Eine verlängerte Behandlungszeit bis zum vollendeten 12. Lebensmonat ist mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden [3,25]. Daher wird in der Praxis die Therapie vielfach bis zum Ende des ersten Lebensjahres fortgeführt.

Die nachfolgenden Therapieoptionen sind besonderen Indikationen vorbehalten. Mit der Reihenfolge ist keine Wertung verbunden.

Therapie der Wahl	Andere
Propranolol-Therapie (systemisch)	Therapie mit selektiven Beta-Blockern (Nadolol oder Atenolol – systemisch), „Off Label“
	Kortikosteroid-Therapie (systemisch; ggf. in Kombination mit Propranolol bei drohender Obstruktion der oberen Luftwege)
	Kryotherapie bei kleinen Hämangiomen (<1 cm)
	Topische Therapie mit Betablockern (Timolol, Propranolol), „Off Label“
	Farbstofflaser-/ Blitzlampen-Therapie zur Behandlung von Hämangiom-Residuen nach dem 4. Lebensjahr
	Nd:YAG-Laser-Therapie zur Behandlung von Hämangiom-Residuen nach dem 4. Lebensjahr
	Embolisationstherapie (z. B. bei Zustand mit hohem Herzzeitvolumen, Leberhämangiomen, intraoralen / intranasalen, blutenden ulzerierten Hämangiomen)
	Operative Therapie zur Behandlung von Hämangiom-Residuen nach dem 4. Lebensjahr

Tabelle 6: Therapie des infantilen Hämangioms

Therapie mit selektiven Beta-Blockern

Die hydrophilen und daher nicht zentral wirkenden Beta-Blocker **Nadolol und Atenolol** sind nach dem Ergebnis mehrerer publizierter Fallserien [6,7] ähnlich wirksam wie Propranolol.

Randomisierte, kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor. Für die Behandlung infantiler Hämangiome sind sie nicht zugelassen („Off-Label“).

Kortikosteroid-Therapie

Aufgrund der im Vergleich zu Propranolol deutlich höheren Nebenwirkungsrate ist die früher übliche alleinige Behandlung mit systemischen (oralen) Kortikosteroiden heute nicht mehr empfehlenswert [54].

Die systemische Gabe von Kortikosteroiden ist nur noch bei Therapieversagern unter Propranolol oder zur Abwendung unmittelbar lebensbedrohlicher Situationen (z.B. bei subglottischen und hepatischen infantilen Hämangiomen) in Kombination mit Propranolol indiziert [40,46]. Die übliche anfängliche Dosierung beträgt 2-5 mg Prednisolon-Äquivalent /kg KG/Tag.

Kryotherapie

Die Kryotherapie wurde in Deutschland zur Behandlung von kleinen, planen infantilen Hämangiomen von bis zu 1 cm Durchmesser und 3-4 mm Dicke entwickelt und ist inzwischen weniger gebräuchlich.

Sie wird im Kontaktverfahren mit Metallapplikatoren in Läsionsgröße verwendet, die vorzugsweise elektrisch mittels Peltier-Elementen auf –32 Grad gekühlt werden. Die Wirtiefe beträgt 2 bis maximal 4mm, abhängig von der Anwendungszeit und Kompression des Gefäßtumors. Gravierende Folgen sind bei sachgerechtem Einsatz und Verwendung der elektrischen Kühlung selten. Lange Einfrierzeiten, große Applikatoren und die Behandlung bei –196 Grad mittels flüssigen Stickstoffs können jedoch Nekrosen und Narben induzieren [72]. Blasen- und Krustenbildung sind möglich, wichtigste unerwünschte Folge sind jedoch langfristig bestehende Hypopigmentierungen (10-15%), die eine Anwendung in ästhetisch sensiblen Arealen wie dem Gesicht einschränken.

Eine Oberflächenanalgesie ist in der Regel nicht erforderlich, da die Kühlung selbst analgetisch wirkt und der Eingriff sehr kurz ist. Die Ergebnisse der Kryotherapie sind denen nach einer Farbstofflasertherapie überlegen [72].

Topische Therapie mit Beta-Blockern

Weltweit ist kein topischer Beta-Blocker für die Indikation infantiles Hämangiom zugelassen.

Aufgrund ihrer einfachen Anwendung werden Beta-Blocker vielfach auch zur topischen Therapie verwendet, am häufigsten Timololmaleat 0,1-0,5% Augengel [55], seltener auch Propranololhydrochlorid 1%ige Creme.

Gegen die Anwendung topischer Beta-Blocker sprechen die fehlende Zulassung, unsichere Wirksamkeit und fehlende pharmakologische Daten [9,11]. Die derzeit von einigen Ärzten in Deutschland verwendeten Rezepturen sind nicht standardisiert. Die Lokaltherapie kann allenfalls für kleine, oberflächliche infantile Hämangiome erwogen werden [55]. Für topisch appliziertes Timololmaleat wurde eine transkutane Resorption nachgewiesen, sodass unerwartete systemische Wirkungen möglich, wenn auch offenbar selten sind [23,47,53,55,67]. Spezielle Vorsicht ist bei infantilen Hämangiomen in Schleimhautnähe und Intertrigines sowie bei ulzerierten Tumoren geboten. In diesen Fällen ist die kontrollierte orale Gabe die sicherere Alternative.

Farbstofflaser-/ Blitzlampen-Therapie

Der Einsatz des gepulsten Farbstofflasers (PDL=Pulsed Dye Laser) oder gepulster Blitzlampen (IPL= Intense Pulsed Light) ist zur Primärtherapie infantiler Hämangiome nicht indiziert und durch die Erfolge der Propranolol-Therapie in den Hintergrund gedrängt worden [35]. Eine Ausnahme stellen Unverträglichkeit oder Nicht-Ansprechen auf die systemische

Propranolol-Therapie dar. Auf den Einsatz des Farbstofflasers sollte bei segmentalen Gesichtshämangiomen aufgrund erhöhter Ulzerationsgefahr verzichtet werden. Hauptindikation für die Farbstofflaser-Therapie ist die Behandlung von Hämangiomresiduen nach dem 4. Lebensjahr (d.h., nachdem die spontane Regression weitgehend abgeschlossen ist). Je nach Ausdehnung des Befundes und Dauer des Eingriffs empfiehlt sich bei kleinen Läsionen (< 10 Impulse) eine Oberflächenanästhesie mit einer Lidocain-Prilocain-Creme, bei größeren eine Allgemeinanästhesie. Nebenwirkungen sind sehr selten. Die obligate purpurfarbene Verfärbung durch Koagulation von Blutgefäßen verschwindet innerhalb von 14 Tagen, Narben treten selten auf.

Nd:YAG-Laser-Therapie

Der cw-Nd:YAG-Laser mit größerer Eindringtiefe sollte nur bei Vorliegen einer Kontraindikation gegenüber Propranolol, dem seltenen Fall eines Nichtansprechens auf diese Therapie oder bei Ablehnung einer systemischen Therapie perkutan unter Eiskühlung oder intraläsional über Quartzfasern eingesetzt werden (Beispiel: intratracheale infantile Hämangiome). Hierzu ist immer eine Allgemeinnarkose erforderlich. Ziel der Behandlung kann auch die Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff sein.

Embolisationstherapie

Die transarterielle Embolisation, meist mit Partikeln oder Ethylen-Vinyl-Alkohol-Kopolymer zur tiefen Penetration in das Hämangiomgewebe, wurde berichtet als Therapie bei Propranolol-resistenten infantilen Hämangiomen und hoher kardialer Auswurfleistung mit hohem Shuntfluss, bei intraoralen oder intranasalen Hämangiomen, bei Hämangiomen mit Raumforderungseffekt in schwierigen Lokalisationen, bei symptomatischen und rupturierten hepatischen kongenitalen Leberhämangiomen und ulzerierten Hämangiomen mit lebensbedrohlicher Blutung [14,48,64,68,71].

Operative Therapie

Die operative Therapie infantiler Hämangiome in der Proliferationsphase ist nur in wenigen Ausnahmen indiziert. Als ultima ratio kann die Operation eine Option für infantile Hämangiome mit lebensbedrohlicher, konservativ nicht zu beherrschender Komplikation darstellen.

In erster Linie dient die Operation der späteren ästhetischen Verbesserung und/ oder Beseitigung von Hämangiomresiduen. Sie ist nach einer Propranolol-Therapie seltener und bei Frühgeborenen insgesamt häufiger erforderlich [51]. Am behaarten Kopf kann eine Resektion bei erheblichem Gewebsüberschuss oder kahler Stelle sinnvoll sein, im Bereich der Nase oder Lippen ist ggf. nach vorheriger Volumenreduktion durch den cw-Nd:YAG-Laser die (Teil-) Exzision zu erwägen.

Als günstiger **Zeitpunkt für operative Korrekturen** wird das 4.-5. Lebensjahr angesehen, da die spontane Regression dann weitgehend abgeschlossen und eine weitere spontane Rückbildung des infantilen Hämangioms nicht zu erwarten ist [35].

Nachbehandlung

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

Bei Residuen wie Teleangiektasien ist der Einsatz der Laser-oder Blitzlampentherapie zweckmäßig, je nach Gefäßkaliber mit dem Flashlamp Pulsed Dye- (FPD-) oder cw-Nd:YAG-Laser bzw. gepulsten Blitzlampen (IPL). Stärker kalibrige Gefäße lassen sich mit gutem Erfolg mit den länger gepulsten Nd:YAG-Lasern behandeln. Diese Behandlung sollte nicht vor dem vollendeten 4. Lebensjahr erfolgen, da bis dahin eine hohe Wahrscheinlichkeit der weiteren Spontanregression besteht. Hyperpigmentierungen sind nicht selten einer Behandlung mit ultrakurzgepulsten Lasergeräten (gütegeschalteter Rubin-Laser oder Nd:YAG-Laser) zugänglich.

Narben, Cutis-laxa-artige Residuen, wammenartiger Gewebsüberschuss und ähnliche Veränderungen können exzidiert, sekundäre Asymmetrien oder Deformitäten plastisch-chirurgisch korrigiert werden.