

Propranolol – eine neue Therapie für infantile Hämangiome¹

Lisa Weibel

Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood und Swiss Group for Pediatric Dermatology²

Einführung

Mit einer Prävalenz von rund 10% im ersten Lebensjahr sind infantile Hämangiome nicht nur die häufigsten Gefässtumoren, sondern die häufigsten Tumoren des Kindesalters überhaupt [1]. Charakteristisch ist das Wachstumsverhalten der Hämangiome: 1. bei der Geburt nicht oder nur als Vorläuferläsion vorhanden; 2. Proliferationsphase ab 2–6 Wochen mit raschem Grössenwachstum über 3–9 Monate; 3. Plateauphase und 4. spontane Regression ab dem rund 2. Lebensjahr über mehrere Jahre [2]. Trotz diesem selbstlimitierenden Verlauf können einige infantile Hämangiome zu schwerwiegenden funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen führen. Bis vor kurzem waren für problematische infantile Hämangiome systemische Kortikosteroide die Therapie erster Wahl. Andere Behandlungsoptionen sind topische oder intraläsionale Kortikosteroide, Imiquimod, Interferon alpha, Vincristin, Kryotherapie, Lasertherapie und chirurgische Exzision. Der Einsatz dieser Therapien wird jedoch durch potentielle Risiken und z.T. mangelnde Evidenz für deren Wirksamkeit limitiert [1].

Die Entdeckung von Propranolol für Hämangiome

Am 12. Juni 2008 haben Léauté-Labrèze et al. erstmals ihre Erfahrungen mit Propranolol, einem nichtselektiven Betablocker, für die Behandlung komplexer Hämangiome bei elf Säuglingen im *New England Journal of Medicine* publiziert [3]. Eine Zufallsbeobachtung veranlasste diese Autoren des Kinderspitals Bordeaux, Propranolol für die Behandlung von Hämangiomen zu untersuchen. Ein Säugling war aufgrund eines wachsenden Hämangioms der Nase mit systemischen Kortikosteroiden behandelt worden. Darunter stabilisierte sich das Grössenwachstum des Hämangioms, jedoch entwickelte das Kind eine obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, sodass im Alter von 4 Monaten eine Beta-blockertherapie mit Propranolol eingeleitet wurde. Innert Tagen nach Beginn von Propranolol konnte ein rasches Abblassen und eine Grössenreduktion des nasalen Hämangioms beobachtet werden. Bis zum Zeitpunkt des Absetzens von Propranolol im Alter von 14 Monaten war das Hämangiom praktisch vollständig verschwunden. Im Anschluss an eine ähnliche Beobachtung bei einem zweiten Kind behandelten die Autoren neun weitere Kinder mit problematischen Hämangiomen mit Propranolol (2 mg/kg/d). In allen Fällen konnte bereits innert 24 Stunden nach Behandlungsbeginn ein deutliches Ab-

blassen und innert wenigen Monaten eine rasche Regression der Hämangiome beobachtet werden.

Wie lässt sich die Wirkung von Propranolol erklären?

Der Wirkmechanismus von Propranolol bei infantilen Hämangiomen ist bisher nicht geklärt. Hämangiome bestehen aus einer komplexen Anordnung von klonalen Endothelzellen in Assoziation mit Perizyten, dendritischen Zellen und Mastzellen [1]. Über die Regulatoren der Proliferation und Involution von Hämangiomen ist insgesamt wenig bekannt. Während der Wachstumsphase wird die Angiogenese von *basic fibroblast growth factor (bFGF)* und *vascular endothelial growth factor (VEGF)* stimuliert. Histologisch zeigt sich in dieser Proliferationsphase eine aktive Zellteilung des Endothels und Interstitiums; während der Involution hingegen eine Apoptose dieser Zellverbände [1]. Mögliche Erklärungen für den Effekt von Propranolol auf infantile Hämangiome sind: a) Vasokonstriktion (wodurch Hämangiome rasch abblassen und weicher werden); b) verminderte Expression von *VEGF*- und *bFGF*- Genen durch eine Down-Regulation des *RAF-mitogen-activated Protein Kinase Pathway's* (was die Volumenreduktion der Hämangiome erklärt); und c) Apoptoseinduktion der kapillären Endothelzellen [3].

Was wissen wir heute über den Einsatz von Propranolol bei Hämangiomen?

Die im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden sensationellen Therapieresultate von Propranolol haben weltweit grosses Aufsehen erregt. Zahlreiche internationale Zentren für vaskuläre Anomalien im Kindesalter haben seither diese neue Therapiemodalität mit Propranolol für problematische Hämangiome übernommen

1 Der Text ist bereits in *Paediatrica* 2009, Vol. 20, Nr. 2, S. 27–9, erschienen.

2 **Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood:** T. Berberich, Basel; D. Cholewa, Bern; P. Esslinger, Luzern; J. Hohlfeld, Lausanne; D. Klima-Lange, St. Gallen; G. La Scala, Genf; K. Scherer, Basel; C. Schiestl, Zürich; L. Weibel, Zürich
Swiss Group for Pediatric Dermatology: A.-M. Calza, Genf; S. Christen-Zaech, Lausanne; D. Hohl, Lausanne; J. Izakovic, Basel; K. Kernland, Bern; M. Lacour, Genf; L. Weibel, Zürich

und erfolgreich angewendet. Publierte Daten sind dazu aktuell erst wenige vorhanden. Bonifazi et al. aus Italien beschrieben kürzlich die Behandlung von fünf Kindern im Alter zwischen acht und zwölf Wochen mit Hämangiomen und bestätigte den günstigen Effekt von Propranolol [4]. Die Gruppe von Bigorre et al. aus Frankreich präsentierten am 17th International Workshop on Vascular Anomalies im Juni 2008 in Boston die rasche Regression von Hämangiomen bei vier Kindern unter dem selektiven Betablocker Acebutolol [5]. Am gleichen Kongress berichteten Léauté-Labrèze et al. über total 32 mit Propranolol behandelte Kinder, bei denen allen eine rasche Involution der Hämangiome induziert werden konnte [6]. Die persönlichen Mitteilungen zahlreicher internationaler Experten der pädiatrischen Der-

matologie bestätigen diese Beobachtungen. Vielerorts wird Propranolol bereits als Therapie erster Wahl für komplexe infantile Hämangiome eingesetzt.

Auch in der Schweiz wurden seit Bekanntwerden dieser Daten zahlreiche Kinder mit problematischen Hämangiomen erfolgreich mit Propranolol behandelt; wir haben die Kenntnis von bisher 21 Fällen (Abb.1 und 2 [6]). Die Erfahrungen mit Propranolol beschränken sich bisher auf Hämangiome in der Proliferationsphase. Der Effekt zu einem späteren Zeitpunkt (Alter >1 Jahr) ist nicht bekannt. Es gilt zu beachten, dass es aktuell noch keine kontrollierten Studien zum Einsatz von Propranolol gibt. In der nächsten Zeit sind jedoch weitere Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Betablockern für die Therapie von Hämangiomen zu erwarten.



Abbildung 1
3,5-monatiger Säugling mit einem grossen segmentalen Hämangiom im Bereich der rechten Wange und Infraorbitalregion vor Therapiebeginn mit Propranolol. Es besteht eine Unterlidschwellung mit Verkleinerung der Lidspalte und dem Risiko einer Einschränkung der Sehachse (das Einverständnis des Patienten bzw. seiner Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor).



Abbildung 2
Sechs Wochen nach Therapiebeginn mit Propranolol 2 mg/kg/d zeigt sich ein deutliches Abblassen des Hämangioms mit Abnahme der Schwellung und wieder offener, symmetrischer Lidspalte. (Patient von Dr. C. Schiestl, Zürich. Das Einverständnis des Patienten bzw. seiner Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor).

Wie sicher ist der Einsatz von Propranolol bei Hämangiomen?

Die von Léauté-Labrèze et al. am 17th International Workshop on Vascular Anomalies berichteten unerwünschten Wirkungen unter Propranolol waren insgesamt selten, mild und transient. Von den total 32 behandelten Kindern trat in einem Fall eine leichtgradige arterielle Hypotension auf, einmalig eine Akrozyanose und in einem Fall die Entwicklung einer obstruktiven Atmung [6]. Die von uns in der Schweiz gesammelten Erfahrungen bezüglich dem Nebenwirkungsprofil von Propranolol für Säuglinge mit Hämangiomen sind sehr positiv: Bei den total 21 behandelten Kindern wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, welche zum Abbruch der Therapie geführt hätten. Betablocker werden seit über 40 Jahren bei Säuglingen eingesetzt, ohne dass dadurch lebensbedrohliche Komplikationen oder schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen aufgetreten sind [7]. Mögliche Nebenwirkungen von Betablockern sind gut bekannt. Dazu gehören transiente Bradykardie und arterielle Hypotension, weswegen bei Therapiebeginn eine enge Überwachung erforderlich ist. Ein Bronchospasmus wird in der Regel nur bei Patienten mit vorbestehender bronchialer Hyperreagibilität beobachtet, somit ist eine diesbezügliche Anamnese wichtig. Betablocker hemmen die Lipolyse, Glykogenolyse und Glukoneogenese und prädisponieren dadurch für Hypoglykämien, daher sollte der Einsatz von Betablockern in den ersten 1–2 Lebenswochen vermieden werden [8].

Aktuelle Richtlinien für die Behandlung problematischer Hämangiome mit Propranolol

Die Indikationsstellung und Durchführung einer Betablockertherapie sollte ausschliesslich an einem spezialisierten Behandlungszentrum für infantile Hämangiome erfolgen. Dadurch soll eine sorgfältige Diagnostik und korrekte Indikationsstellung für den Einsatz von Propranolol gewährleistet werden. Mögliche Differentialdiagnosen von infantilen Hämangiomen müssen ausgeschlossen werden: vaskuläre Malformationen (insbesondere venöse, lymphatische und kapilläre Malfor-

mationen), andere vaskuläre Tumoren des Kindesalters (kaposiformes Hämangioendotheliom, «*tufted angioma*», Granuloma pyogenicum), maligne Tumoren (Rhabdomyosarkom, Fibromyosarkom), nasales Gliom und Dermoidzyste [2]. Auch kongenitale Hämangiome sollten abgegrenzt werden, da diese andere histologische und biologische Merkmale aufweisen als infantile Hämangiome.

Für kongenitale Hämangiome liegen bisher keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit von Propranolol vor. Bei Kindern mit sogenannten segmentalen Hämangiomen (oder Plaque-Typ-Hämangiomen) im Kopfbereich ist ein PHACES-Syndrom auszuschliessen (*posterior fossa malformations, hemangioma of the face/head, arterial anomalies, cardiac anomalies, eye anomalies, sternal defects*) [2]. Der mögliche Einsatz von Propranolol sollte nicht zu einer Ausweitung der Indikationsstellung für eine Hämangiomtherapie führen. Die meisten infantilen Hämangiome sind problemlos und nur bei einem Anteil von rund 10% (v.a. Läsionen im Kopfbereich) ist eine spezifische Therapie notwendig. Nach wie vor handelt es sich beim Einsatz von Propranolol für Hämangiome um eine Off-label-Anwendung, was eine entsprechende Aufklärung erfordert. In Anlehnung an die bisher publizierten Untersuchungen, den Konsensus der *International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)* und kinder-kardiologische Leitlinien empfehlen wir aktuell folgende Guidelines für den Einsatz von Propranolol für Hämangiome in der Schweiz [3, 4, 6, 9].

1. Indikationen

Grosse Hämangiome im Gesichtsbereich;
Hämangiome mit problematischer Lokalisation (Augen, Nase, Lippen, Ohren, Genitalbereich);
Grosse segmentale Hämangiome am Stamm und an Extremitäten;

2. Zeitpunkt des Therapiebeginns

So früh wie möglich während der Proliferationsphase;

3. Kontraindikationen

Frühgeborene vor Erreichen des errechneten Geburtstermins;
Neugeborene in den ersten beiden Lebenswochen;
Angeborene Herzfehler mit Kontraindikation einer Betablockertherapie;

Literatur

- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland. *Ped Dermatol.* 2005;22:383–406.
- Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB. Textbook of Pediatric Dermatology (Harper J, Oranje A, Prose N). 2nd edition, Vol. 2, Oxford: Blackwell Publishing; 2006;1175–92.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649–51.
- Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J Pediatr Dermatol* 2008;18:185–92.
- Bigorre M, Khau Van Kien A, Valette H. Beta-Blocking agent for treatment of infantile hemangioma. Abstract (oral presentation) at the 17th

Säuglinge mit Episoden obstruktiver Bronchitis;
ZNS-Erkrankungen;
Eingeschränkte Nierenfunktion;

4. Dosis von Propranolol

Am 1. Behandlungstag: 1 mg/kg/d in drei Einzeldosen;
Ab dem 2. Behandlungstag: 2 mg/kg/d in drei Einzeldosen;

5. Überwachung

Stationäre Überwachung zur Therapieeinleitung während 48 Stunden;
Vor Therapiebeginn: Messung von Herzfrequenz und Blutdruck an allen vier Extremitäten, 12-Ableitungselektrokardiogramm und Echokardiographie, Labor inkl. Nierenwerte und Blutzucker;
Während den ersten zwei Behandlungstagen: EKG-Monitor im Schlaf und während einer Stunde nach der Propranololgabe, Blutdruckmessung dreimal pro Tag, Blutzuckermessungen bei zusätzlichen Hypoglykämie-Risiken;
Vor Austritt: 12-Ableitungselektrokardiogramm;
Nach Austritt: Herzfrequenz- und Blutdruckkontrollen nach 1 und 4 Wochen, dann 8-wöchentlich;

6. Therapiedauer

Je nach Alter des Kindes und Verlauf zwischen 4–8 Monaten. Propranolol kann ohne Ausschleichen gestoppt werden.

Diese Richtlinien orientieren sich an der aktuellen, limitierten Datenlage bezüglich dem Einsatz von Propranolol für infantile Hämangiome. Zukünftige Erkenntnisse werden das Anpassen dieser Guidelines notwendig machen.

Korrespondenz:

Dr. med. Lisa Weibel
FMH Kinder- und Jugendheilkunde,
FMH Dermatologie und Venerologie in Weiterbildung
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
lisa.weibel@usz.ch

und

Kinderspital Zürich
CH-8032 Zürich
lisa.weibel@kispi.uzh.ch

International Workshop on Vascular Anomalies, June 21–4 2008, Boston.

- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Thambo J-B, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Grenier N, Berge J, Taïeb A. Propranolol: a new therapeutic option for complicated infantile hemangiomas? Abstract (oral presentation) at the 17th International Workshop on Vascular Anomalies, June 21–4 2008, Boston.
- Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004;26:309–14.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Taïeb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2846; author reply 2846–7.
- Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2846.