

Therapie problematischer Hämangiome im Säuglings- und Kindesalter mit Propranolol

Th. Jürgens*, Chr. Vogelberg*, M. Suttorp*

(* Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden)

Zusammenfassung

Angeborene lokalisierte Hämangiome treten mit einer Häufigkeit von ca. 3 % bei Neugeborenen und ca. 10 % bei Frühgeborenen auf. Die Therapie problematischer Hämangiome bestand bisher in einer Kryo- oder Lasertherapie bei lokalisierten (kleineren) Hämangiomen. Bei segmentalen Hämangiomen im Gesichtsbereich, im Stammbereich bei großer Ausdehnung und bei nicht mit Kryotherapie oder Lasertherapie zu erfassenden Hämangiomen im Augen-, Nasen- und Lippenbereich kam eine Prednisolon- oder seltener bei generalisierten Hämangiomatosen mit Leberbeteiligung eine Vincristin-Therapie zur Anwendung. Mehrere Arbeitsgruppen konnten in den letzten Jahren eine beeindruckende Rückbildung von Hämangiomen durch Therapie mit einem β -Blocker beobachten. Als Primärtherapie verdrängt diese neue Therapieoption bei tolerablem Nebenwirkungsprofil zunehmend die klassischen Interventionsformen.

Hintergrund

Die Häufigkeit von Hämangiomen im Kindesalter wird mit ca. 3 % angegeben, bei Frühgeborenen finden sich diese in bis zu 10 % aller Fälle. Etwa 95 % aller Hämangiome beschränken sich auf die Haut; es handelt sich um „lokalisierte Hämangiome“, deren Behandlung – falls überhaupt erforderlich – relativ einfach ist, vorausgesetzt sie erfolgt rechtzeitig. Komplizierte Hämangiomenformen, wie zum Beispiel das segmentierte Hämangiom, sind deutlich seltener zu beobachten (ca. 0,1 % der Früh- und Neugeborenen).

Die Zufallsentdeckung der Wirkung des β -2-Blockers Propranolol auf Problem-Hämangiome bedeutete eine Revolution für die Hämangiombehandlung (1). Die Arbeitsgruppe in Bordeaux behandelte ein Kind mit einem ausgedehnten segmentalen Hämangiom im Gesichtsbereich mit Sichtbehinderung (drohende Erblindung) mit Prednisolon und zusätzlich aufgrund einer obstruktiven Kardiomyopathie mit dem β -Blocker Propranolol. Wenige Tage nach Beginn der Propranolol-Behandlung war eine Rückbildung des ausgedehnten Hämangioms zu beobachten. Der Rückbildungsprozess schritt auch nach Beendigung der Prednisolonbehandlung weiter voran. Aufgrund dieser Zufallsbeobachtung setzte die Arbeitsgruppe in der Folge Propranolol bei weiteren Kindern (n=11) mit ausgedehnten Hämangiomen, die nach bisherigem Therapiestandard mit Prednisolon hätten behandelt werden müssen, als Monotherapie ein. Bei allen therapierten Kindern bildeten sich die Hämangiome rasch und anhaltend zurück. Der Wirkmechanismus ist gegenwärtig noch nicht endgültig geklärt. Neben einer Vasokonstriktion in den kapillären Gefäßen wird die Hemmung der Genexpression bestimmter Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor [VEGF] und basic fibroblast growth factor [BFGF]) sowie die Förderung der Apoptose von Endothelzellen diskutiert.

Gegenwärtige Therapieoptionen

Die Therapie bestand bisher bei kleineren lokalisierten Hämangiomen in Risikobereichen (Gesicht, anogenital) je nach Tiefenausdehnung in einer Kryo- oder Lasertherapie und bei segmentalen Hämangiomen im Gesichtsbereich und bei großer Ausdehnung im Stammbereich in einer Kombination aus Prednisolon- und Lasertherapie. Auch die nicht mit Kryotherapie oder Lasertherapie zu erfassenden Hämangiome im Augen-, Nasen- und Lippenbereich wurden mit Prednisolon behandelt (mit oder ohne zusätzliche Laserbehandlung). Die Behandlung generalisierter Hämangiomatosen mit Leberbeteiligung erfolgte mit **Prednisolon** bzw.

– bei fehlendem Ansprechen – mit Vincristin. Die relativ hochdosierte Therapie mit Prednisolon (2 mg/kg bis 5 mg/kg bis 10 (!) mg/kg) ist nicht nebenwirkungsfrei (M. Cushing, erhöhte Infektanfälligkeit, Wachstumsverzögerung und anderes) und birgt vor allem die Gefahr eines Reboundeffekts, falls sie zu früh beendet wird.

Die **Lasertherapie** erfolgt abhängig von der Tiefenausdehnung bis 2 mm mit gepulstem Farblaser und bei tiefen liegenden Hämangiomen mit dem Nd-YAG-Laser. Der Eingriff erfolgt in Analgosedierung oder sogar in Narkose aufgrund der Schmerzhaftigkeit. Außer im Genitalbereich mit der Gefahr der Superinfektion gibt es keine therapeutische Einschränkung bzw. sind keine ernstesten Nebenwirkungen aufgetreten.

Eine weitere Option für flache und kleinere Hämangiome stellt die **Kontakt-Kryotherapie** dar. Diese Therapieform wird bevorzugt eingesetzt bei lokalisierten kleinen Hämangiomen in Problembereichen (Gesicht, anogenital). Die niedrigen Temperaturen von -30 bis -40 °C werden vorzugsweise auf elektrischem Wege erzeugt, da die Anwendung von flüsigem Stickstoff (-196 °C) bei zu langer Einwirkzeit vermehrt zu Ulzerierungen und Narbenbildungen führen kann. Als Nebenwirkung treten selten Hypopigmentationen auf.

In wenigen Fällen muss eine **chirurgische Intervention** oder **intratracheale Lasertherapie** erfolgen, vor allem wenn funktionelle Verluste drohen (zum Beispiel funktionelle Erblindung, Einengung der Trachea). Häufiger erfolgen chirurgische Eingriffe zur späteren Narbenkorrektur.

Propranolol in der Behandlung problematischer Hämangiome

Für den Einsatz bei kardiologischen Problemen sind mehrere β -Blocker mit unterschiedlichem Wirkungsspektrum verfügbar. Wir folgten der Empfehlung der Heidelberger Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. Herbert E. Ulmer) und beschränkten uns streng auf die Anwendung von Pro-

Tabelle 1: Ein- und Ausschluss Kriterien für eine Propranolol-Behandlung

A) Einschluss-Kriterien:
Früh- und Neugeborene ab der 33. Schwangerschaftswoche bis zum 6. Lebensmonat mit folgenden Hämangiomentypen (Definition s. [2] und [3]):
a) alle segmentalen Hämangiome im Gesichtsbereich
b) behandlungsbedürftige lokalisierte (das heißt zentral von einem Punkt ausgehende) und nicht determinierte (nicht von einem zentralen Punkt ausgehende, unregelmäßig begrenzte oder nur geringe Teile eines Segments betreffende) Hämangiome im Augen-, Nasen-, Ohren- und Lippenbereich und lokalisierte Hämangiome im Anal- oder Genitalbereich, welche nicht durch Kryotherapie oder gepulsten Farblaser erfasst werden können
c) flächige Hämangiome im Bereich der Ohrmuschel (hohe Ulzerationsgefahr)
d) ausgedehnte segmentale Hämangiome im Stamm- oder Extremitätenbereich
e) tiefliegende Hämangiome im Augenbereich mit drohender Verdrängung des Bulbus
f) ausgedehnte lokalisierte Hämangiomatosen
g) versuchsweise auch generalisierte Hämangiomatosen
h) kein Vorliegen einer Kontraindikation für eine Therapie mit Propranolol (s. B)
B) Ausschlusskriterien:
1. angeborene Herzfehler mit Kontraindikation für eine β -Blocker-Therapie
2. Herzrhythmusstörungen mit Kontraindikation für eine β -Blocker-Therapie
3. obstruktive Bronchitis
4. Störung der Blutzuckerregulation oder anamnestische Hinweise auf Hypoglykämien (zweimalig < 2.2 mmol/l in den letzten 14 Tagen)
5. lokalisierte oberflächliche Hämangiome, welche mit Kryotherapie oder gepulstem Farblaser behandelt werden könnten
6. Fehlen einer Behandlungsnotwendigkeit

pranolol, da hierfür die mit Abstand meisten Erfahrungen aus dem Einsatz in der pädiatrischen Kardiologie vorliegen. In einer Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag wird Propranolol zumeist ohne größere Risiken oder unerwünschte Nebenwirkungen sowohl im Säuglings- als auch im Kindesalter toleriert. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst neben der potenziellen Wirkung der Blutdrucksenkung die Gefahr der Hypoglykämie (bei höheren Konzentrationen) und unterscheidet sich damit deutlich von dem der Prednisolontherapie, die in fast allen Fällen ein Cus-

hing-Syndrom mit dem bekannten erheblichen Nebenwirkungsspektrum nach sich zieht. Allerdings ist Propranolol für eine Behandlung von Hämangiomen bisher nicht zugelassen. Diese Behandlung stellt also eine „off-Label-Therapie“ dar. Daher müssen Eltern (nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch) vor dem Therapiebeginn schriftlich ihre Zustimmung geben. Die Dauer der Behandlung ist individuell nach dem therapeutischen Ansprechen unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen zu bestimmen. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ist mit einer

weitgehenden Rückbildung des Hämangioms innerhalb von ca. 3 (bis 6) Monaten zu rechnen. In der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Dresden wurden in den Jahren 2008 und 2009 insgesamt 100 Kinder mit allen Formen von Hämangiomen diagnostiziert. Bei 15 Kindern mit problematischen Hämangiomen wurde die neue Behandlungsmethode mit Propranolol mit beeindruckendem Erfolg eingesetzt. Sicherheitshalber wurden alle Patienten zur Erfassung von Nebenwirkungen (Blutdrucksenkung, Hypoglykämie) entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgruppe aus Bordeaux mindestens drei Tage stationär betreut. Eine klinisch relevante Blutdrucksenkung war nur in einem Fall zu beobachten und führte zu einer langsameren Dosissteigerung als geplant; eine ebenfalls mögliche Hypoglykämie wurde in keinem Fall beobachtet. Zur Dokumentation des Therapie-Erfolgs erfolgte bei allen Hämangiomen eine metrische Quantifizierung sowie eine fotografische Dokumentation und bei zusätzlich tiefer liegendem Anteil eine ultraschall- und farbduplex/dopplersonographische Untersuchung (Oberärztin Dr. med. Diane Müller, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin). Bei Hämangiomen im Augenbereich mit sonographisch nachgewiesenem tiefliegenderem Anteil wurde darüber hinaus auch ein Schädel-MRT durchgeführt. Die Abb. 1a bis 2b zeigen exemplarisch einige dieser Verläufe.

Kollegiale Kooperation

Die Betreuung von Säuglingen mit einem problematischen Hämangiom



Abbildung 1: Lokalisiertes Hämangiom am medialen Orbitarand A) vor Therapie und B) nach 3 Monaten Propranolol-Therapie

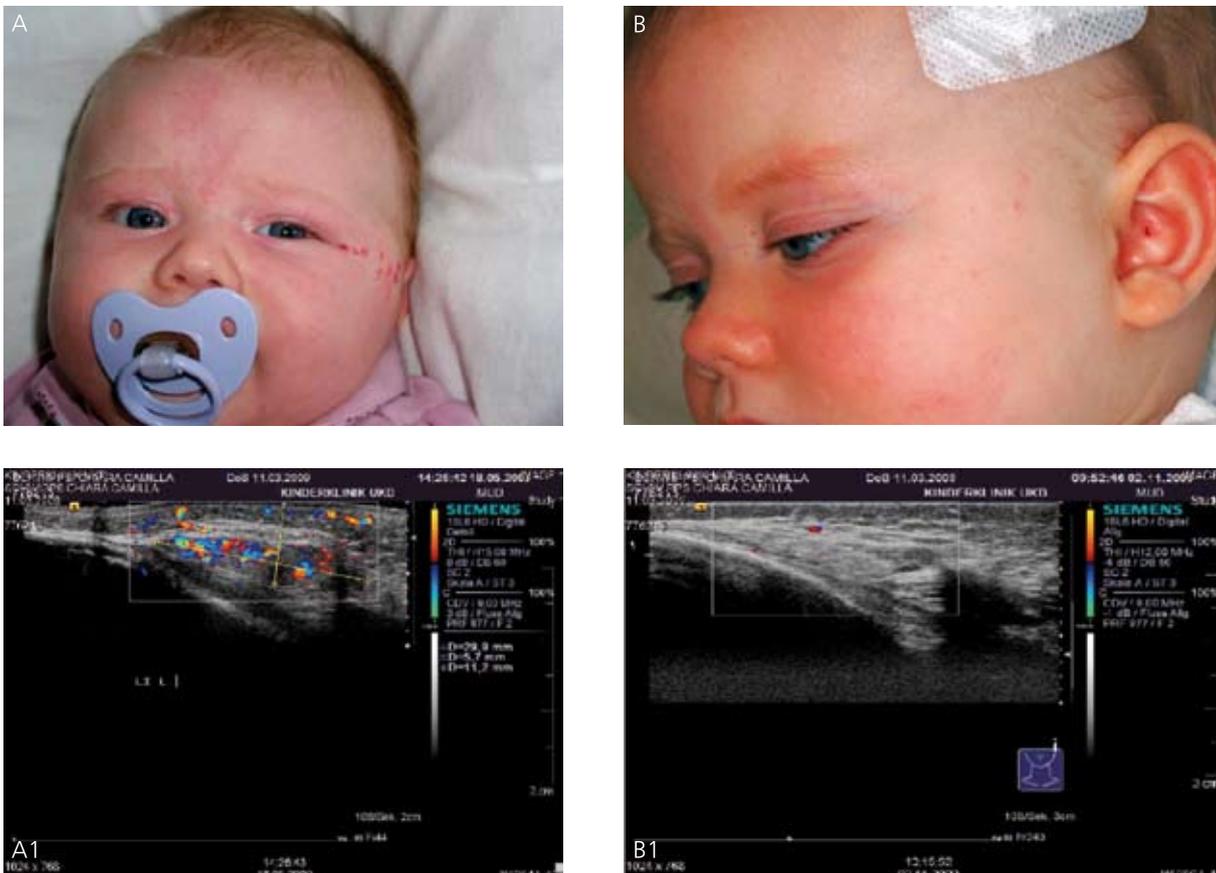


Abbildung 2: Lokalisiertes Hämangiom am lateralen Orbitalrand A) vor Therapie und B) nach 3 Monaten Propranolol-Therapie (A1 und B1 entsprechende Ultraschalluntersuchung, freundlicherweise überlassen von Oberärztin Diane Müller)

erfordert die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und den Erfahrungsaustausch zwischen Pädiater, Kinderklinik, Hautklinik (Oberarzt Dr. med. Roland Aschoff, Klinik und Poliklinik für Dermatologie), Kinderchirurgie (Prof. Dr. med. habil. Guido Fitze, Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie), HNO und Ophthalmologie. Im Rahmen einer interdisziplinären Spezial-Sprechstunde für Patienten im Kindes- und Säuglingsalter ist diese Kooperation innerhalb des UKD seit Jahren etabliert. Neben einer abwartenden Strategie erfolgt die Indikationsstellung sowohl für die

konventionellen Therapieformen als auch seit 2008 zum Einsatz von Propranolol bei Problem-Hämangiomen. Erster Ansprechpartner für die Eltern betroffener Patienten ist dabei fast immer zunächst der niedergelassene Kinderarzt. Bei Fragen zur gegenwärtig optimalen Therapie eines Hämangioms kann sich jeder Kollege gern an die Ansprechpartner in dieser Spezialambulanz wenden und gegebenenfalls Patienten nach Terminvereinbarung dort vorstellen (Ansprechpartner: Dr. Thomas Jürgens und Thomas Kosk, Interdisziplinäre Hämangiomsprechstunde der Klini-

ken und Polikliniken für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Haus 65, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden; Tel.: 0351 458 3487).

Literatur bei den Verfassern

Korrespondierender Autor:
Dr. med. MPH Thomas Jürgens
Facharzt für Kinderheilkunde
Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel.: 0351 458 3522
E-Mail: thomas.juergens@uniklinikum-dresden.de