

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation des Behandlungsalgorithmus der Propranololtherapie
in der Behandlung infantiler Hämangiome

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Rebecca Borchert
aus Düren

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis VI

Tabellenverzeichnis VII

Abkürzungsverzeichnis VIII

1 Einleitung.....1

2 Literaturdiskussion.....2

2.1 Klassifikation und Terminologie2

2.2 Histologie4

2.3 Pathogenese5

2.3.1 Hypoxie-Theorie5

2.3.2 Plazenta-Theorie6

2.3.3 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Theorie6

2.4 Diagnostik und klinischer Verlauf.....8

2.5 Therapie9

2.5.1 Therapieindikation9

2.5.2 Therapieoptionen10

2.5.3 Medikamentöse Optionen11

2.5.3.1 Glukokortikoide11

2.5.4 Laser- und Kryotherapie11

2.5.5 Weitere Therapieansätze12

2.5.5.1 Topische Betablocker.....12

2.5.5.2 ACE-Hemmer.....13

2.6 Wirkmechanismus der Propranololtherapie13

2.6.1 Vasokonstriktion.....14

2.6.2 Inhibition der Angiogenese.....15

2.6.3 Apoptose Induktion in endothelialen Zellen.....16

3 Nebenwirkungen und Kontraindikation17

3.1 Klinische Wirksamkeit.....19

3.1.1 Klinischer Behandlungsalgorithmus, Risikoevaluation und Monitoring vor und während der Therapie20

3.2 Klinischer Ablauf der Einleitung der Propranololtherapie bei infantilen Hämangiomen in der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Mainz23

4 Zielsetzung	24
5 Material und Methoden	24
5.1 Studiendesign	24
5.2 Primäre und Sekundäre Studienparameter	25
5.3 Patientenrekrutierung	25
5.4 Daten Akquise	26
5.5 Statistik	27
6 Ergebnisse	28
6.1 Deskriptive Statistik	28
6.1.1 Alter	28
6.1.2 Gewicht	29
6.1.3 Geschlecht	30
6.1.4 Früh- und Reifgeborene Säuglinge	31
6.1.5 Häufigkeit und Verteilung der Nebenwirkungen bei Früh- und Reifgeborenen Säuglingen	32
6.1.6 Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen der Hämangiome	34
6.1.7 Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen der Patienten	34
6.1.8 Diastolische und systolische Blutdrücke vor, während und nach der Therapie	35
6.2 Analytische Statistiken	36
6.2.1 Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Nebenwirkungen nach und während der Propranolol Therapie	37
6.2.2 Signifikanz des Blutdruckabfalls nach Propranolol Therapie	37
6.2.3 Zusammenhang zwischen früh- und reifgeborenen Säuglingen und Nebenwirkungen, Cramers V	39
7 Diskussion	40
7.1 Der Einfluss von Propranolol auf den Blutdruck	40
7.1.1 Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Nebenwirkungen während der Propranololtherapie	42
7.1.2 Der Zusammenhang zwischen Frühgeburt, Reifgeburt und Nebenwirkungen	45
7.2 Diskussion der Methodik und der Problematik der Studie	47
7.3 Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	50

Danksagung.....57

Lebenslauf von Rebecca Borchert, geb. Vincent Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der vaskulären Anomalien in Anlehnung an ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies (4)	3
Abbildung 2: Klassifikation des infantilen Hämangioms in Anlehnung an ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies (4)	3
Abbildung 3: Alter bei Behandlung	29
Abbildung 4: Gewichtsverteilung	30
Abbildung 5: Geschlechterverteilung	31
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung Früh- und Reifgeborenen Säuglinge	32
Abbildung 7: Auftreten von NW im Bezug zum Alter	33
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Hämangiome	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Unterschiede zwischen dem infantilem Hämangiom und der Gefäßmalformation, eigene Darstellung, in Anlehnung an: Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter: Klinik – Diagnose – Therapie (20).....	9
Tabelle 2:Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen von Propranolol, eigene Darstellung, angelehnt an Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma (20)	17
Tabelle 3:Referenzparameter für den Blutdruck und die Herzfrequenz, untere Grenzen, eigene Darstellung, in Anlehnung an die Fachinformation Hemangiol (54)	22
Tabelle 4:Häufigkeit von NW bei Früh- und Reifgeborenen Säuglingen	32
Tabelle 5:Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen der Patienten.....	35
Tabelle 6:Syst. Blutdruckwerte während der stationären Therapie Einleitung	36
Tabelle 7:Diast. Blutdruckwerte während der stationären Therapie Einleitung	36
Tabelle 8:Kardiovaskuläre VE im Bezug zum Auftreten von NW	37
Tabelle 9:Cramers V Berechnung für Zusammenhang kardiovaskuläre VE und NW	37
Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben.....	39
Tabelle 11: Korrelation bei gepaarten Stichproben	39
Tabelle 12: Cramers V Berechnung für Zusammenhang NW und Frühgeburtlichkeit.....	39

Abkürzungsverzeichnis

IH	Infantiles Hämangiom
ISSVA	Society for the Study of Vascular Anomalies
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
VEGF	Vascular Endothelial Growth-Factor
GLUT-1	Glucose-Transporter 1
AT I	Angiotensin-I-Hormon
AT II	Angiotensin II
HIF-1 α	Hypoxia Inducible Factor 1
SDF-1 α	The Stromal cell-Derived Factor 1
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
PAHCE-Syndrom	P osterior fossa Malformation (hintere Schädelgrube) H ämangiom (fleckförmig, Gesicht) A rterielle Anomalien C ardiale Anomalien, Aortenisthmusstenose E ye Augenanomalien
PELVIS-Syndrom	P erineales Hämangiom E xterne genitale Fehlbildung L ipo-meningo-myelocele V esicorenale Fehlbildung

	Imperforate anus (Analatresie)
	Skintags (Hautanhängsel)
NW	Nebenwirkungen
EKG	Elektrokardiographie
Ventrikelseptumdefekt	VSD
Foramen Ovale	PFO
Vorhofseptumdefekt	ASD
VE	Vorerkrankungen
BD	Blutdruck
RR	Riva-Rocci
ROP	Retinopathy of Prematurity (Frühgeborenen-Retinopathie)
Diast.	Diastolisch
Syst.	Systolisch

1 Einleitung

Das infantile Hämangiom (IH) ist ein benigner vaskulärer Tumor des Kindesalters, der aus proliferierenden endothelialen Zellen entsteht. Klinisch tritt es oft als weiche, erhabene Schwellung der Haut auf, gekennzeichnet durch eine helle, rötlich-bläuliche Oberfläche. Die Inzidenz des Tumors variiert stark in der Literatur, aber das IH wird als häufigster Tumor des Kindesalters beschrieben, es tritt bei 5 % bis 10 % aller Säuglinge und Kinder auf. Bei Frühgeborenen ist das Auftreten noch häufiger mit bis zu 20 % (1). Mädchen sind häufiger betroffen (im Verhältnis 3 zu 1) (1).

Propranolol ist seit seiner offiziellen Zulassung im Jahr 2014 die Therapie erster Wahl bei IH. Der nicht-selektive Betarezeptorenblocker ist nicht nur effektiver, sondern auch sicherer, im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren und der systemischen Therapie mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva (2). Aufgrund der spontanen Regression und der Benignität des Tumors sollte eine Therapie komplizierten Verläufen vorbehalten bleiben. Typische Komplikationen des IH sind Ulzerationen mit Infektionen, funktionelle Schädigung und kosmetische Entstellung.

Auch wenn die Propranololtherapie gemäß Leitlinie die priorisierte Behandlung darstellt, birgt der Betablocker einige Nebenwirkungen (NW) und somit Risiken. Häufige NW sind Schlafstörungen, Diarrhö und bronchiale Obstruktion. Am gefürchtetsten sind die unerwünschten Wirkungen Hypoglykämie, Herzrhythmusstörungen und die Hypotension. Um das Risiko dieser NW zu minimieren, sind eine genaue Anamnese und Diagnostik vor und während der Therapie unabdingbar. Es existieren erhebliche Unsicherheiten und Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Notwendigkeit einer Sicherheitsüberwachung und -diagnostik während und vor der Einleitung der Therapie und Dosissteigerung. Es gibt keine einheitliche Empfehlung, beziehungsweise Leitlinienempfehlung dazu. Klare Kriterien zur Risikostratifikation von Säuglingen, die einer intensiven Überwachung während der Aufdosierung bedürfen, fehlen ebenfalls.

In der vorliegenden Dissertation wurde retrospektiv von 2009 bis 2016 bei 141 Kindern und Säuglingen mit einem IH die Sicherheit der Propranololtherapie während der stationären Einleitung in der Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Zur Bewertung der Sicherheit der Therapie wurden die Anzahl und Art der aufgetretenen NW ausgewertet. Bei den NW wurde der Schwerpunkt auf die

Blutdruck senkende Wirkung von Propranolol gelegt. Dafür wurden die aufgezeichneten Blutdruckwerte als primäre Studienvariable analysiert. Außerdem wurde untersucht, ob frühgeborene Säuglinge anfälliger für NW während der Therapie sind und ob Säuglinge und Kinder mit kardialen Vorerkrankungen (VE) häufiger NW unter der Therapie entwickelten. Aus den ausgewerteten Daten aufbauend sollen Konzepte zur Verbesserung des Behandlungsalgorithmus des IH in der Universitätsklinik Mainz erörtert werden. Davon ausgehend sollen Rückschlüsse zu einem rationalen Überwachungskonzept während der Einleitung der Therapie gezogen werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Klassifikation und Terminologie

Hämangiome sind die häufigsten gutartigen Tumore von Säuglingen und in der frühen Kindheit. Seit Jahren beschäftigt sich die Medizin mit der genauen Klassifizierung. Bereits Rudolf Virchow unternahm 1863 den ersten Versuch einer Klassifizierung, indem er Gefäßgeschwülste in vier Arten unterteilte: das kavernöse Angiom, das einfache Angiom, die teleangiektatische Geschwulstform und zuletzt das razemöse Angiom (3). Der Begriff „Hämangiom“ wird auch heute noch als Sammelbegriff für unterschiedliche vaskuläre Veränderungen gebraucht. Diese Verständnis-Schwierigkeiten führten lange Zeit zu Verwirrung und Fehldiagnosen sowie daraus resultierend zu fehlerhaften Behandlungen. Seit Virchow folgten noch viele Versuche einer genauen Einteilung der Hämangiome. Dies zeigt wiederum, wie komplex und vielfältig das Krankheitsbild ist. Seit 2014 existiert eine international anerkannte Einteilung durch die ISSVA, Society for the Study of Vascular Anomalies. Sie lehnt sich an die Klassifizierung von Mulliken und Glowacke aus dem Jahr 1992 an. Abbildung 1 ist an die ISSVA Einteilung angelehnt, dort wird das IH allgemein der großen Gruppe der vaskulären Anomalien zugeordnet. Diese Gruppe wiederum unterteilt sich in die Untergruppen „vaskuläre Tumore“ und „vaskuläre Malformationen“. Die IHs zählen zu den vaskulären Tumoren und gehören in die Gruppe der benignen Tumore (siehe Abbildung 1).

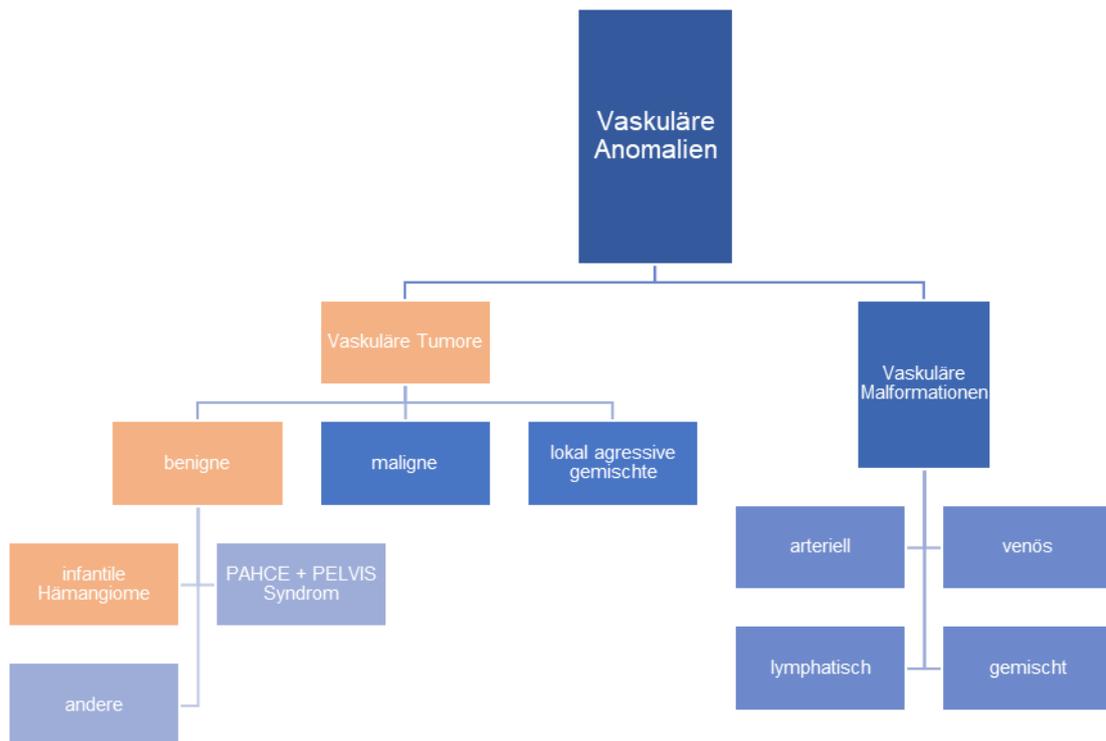


Abbildung 1: Klassifikation der vaskulären Anomalien in Anlehnung an ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies (4)

Das infantile Hämangiom kann aber noch weiter nach morphologischen Aspekten, Ausbreitungsmuster und Wachstumsmuster klassifiziert werden (siehe Abbildung 2).

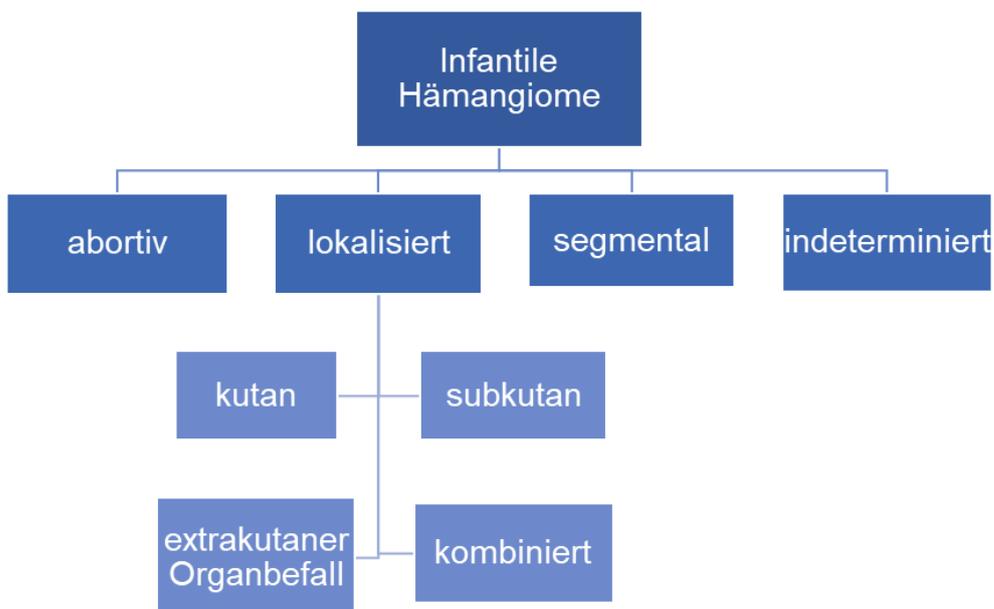


Abbildung 2: Klassifikation des infantilen Hämangioms in Anlehnung an ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies (4)

2.2 Histologie

Wie die Pathogenese des IH, ist auch die komplette Histologie noch nicht gänzlich verstanden. Unter dem Mikroskop betrachtet, ist das IH zusammengesetzt aus Endothelzellen, die von Perizyten umgeben sind und zusammen eine synzytiale Einheit bilden. Die Begrenzung dieses Synzytiums bildet eine retikuläre Basalmembran (14). Dazwischen sprießt dünnes, lockeres Bindegewebe, welches mit Fibroblasten, Kollagen Typ IV und großvolumigen Arterien und Venen durchzogen ist. Die Arterien und Venen wurden aus speziellen Endothelzellen gebildet. Man nimmt an, dass sich das Hämangiom-Endothel aus dem hämogenen Endotheliom differenziert hat. Das hämogene Endotheliom ist eine spezialisierte Untergruppe von sich entwickelndem vaskulärem Endothel, das hämatopoetisches Potenzial besitzt und sich zu multilinearen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen entwickeln kann (9). Diese These würde auch die vielen verschiedenen Zelllinien innerhalb eines IH erklären. Es finden sich im IH auch zahlreiche Immunzellen, wie Mastzellen, Makrophagen, Monozyten, und Stromazellen, wie Fibrozyten und Fibroblasten (6) .

Das IH kann man histologisch in zwei Phasen differenzieren, die Wachstums- und die Involutionsphase.

Das IH zeigt im Wachstumszyklus unverkapselte Massen praller, proliferierender Endothelzellen mit begleitenden Perizyten, die fokal kleine Sinusoide bilden. Endotheliale und perizytische Zellen zeigen eine hohe Mitoserate, aber auch Apoptosekörperchen können bereits in dieser Phase entdeckt werden.

In der Involutionsphase zeigt sich eine erhöhte Anzahl von Mastzellen und Apoptosekörperchen, wohingegen sich die Mitosefiguren fortschreitend verringern. Das Endothel beginnt sich abzuflachen, begleitet von einer Vergrößerung des Lumens. Die einst wuchernden Gefäße nehmen in der Anzahl ab und werden durch loses und faseriges oder fibroadipöses Gewebe ersetzt (6).

Wichtig ist auch zu erwähnen, dass mittels immunhistochemischer Verfahren das Hämangiom von anderen vaskulären Malformationen exakt unterscheiden werden kann. Den wohl aussagekräftigsten Marker stellt der Glukosetransporter GLUT-1 dar. GLUT-1 ist ein Glucose-Transportprotein, das nicht im Gefäßsystem der gesunden Subkutis zu finden ist. Vorwiegend findet man den Glucose-Transporter in

Mikrogefäßen mit Blut-Gewebe-Barriere, wie in der Plazenta, in der Netzhaut und im zentralen Nervensystem (6).

2.3 Pathogenese

Es existieren viele verschiedene Theorien über die Entstehung des IH. Die verschiedenen Ansätze zur Ätiologie der Erkrankung schließen sich jedoch gegenseitig nicht aus, sondern zeigen, dass die Ursache des IH am ehesten multifaktoriell ist und eine Schnittmenge aller Thesen zutrifft. In der Literatur sind die folgenden Theorien am häufigsten vertreten und anerkannt (5):

- 1) die Theorie der Gewebehypoxie,
- 2) die Theorie der Streuung und Embolisation von placentaren endothelialen Zellen in der Haut,
- 3) die Theorie der erhöhten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS).

2.3.1 Hypoxie-Theorie

Vorläuferläsionen des IH werden oft als heller oder gebleichter Fleck beschrieben, was darauf schließen lässt, dass initial eine Vasokonstriktion zu einer lokalen Ischämie führt, die wiederum den Stimulus für eine Neovaskularisation beziehungsweise für die Entstehung des IH darstellt. Man vermutet, dass einige fetale Bereiche der Dermis postnatal nicht ausreichend vaskularisiert sind (6). Dies wiederum stimmt klinisch mit dem Zeitpunkt des Auftretens des IH wenige Tage nach der Geburt überein. Diese hypoxischen Bedingungen triggern die Aktivität des Transkriptionsfaktors HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 alpha) und des Zytokins SDF-1 α (Stromal cell-Derived Factor 1). HIF-1 α aktiviert eine Reihe von weiteren Genen, die zur Anpassung der Zelle an eine mangelnde Sauerstoffversorgung erforderlich sind, unter anderem die Expression des Wachstumsfaktors VEGF (Vascular Endothelial Growth-Factor) und GLUT-1. Alle Proteine zusammen fördern die Rekrutierung und die Proliferation von endothelialen Vorläuferzellen, die wiederum klonal expandieren und das IH bilden (6, 8). Unterstützt wird diese Theorie der Pathogenese durch die Tatsache, dass Frühgeburtlichkeit und Präeklampsie (7),

die beide temporär hypoxischen Bedingungen im Organismus schaffen, Risikofaktoren für das Auftreten von IHs sind.

2.3.2 Plazenta-Theorie

Die Plazenta-Theorie geht davon aus, dass plazentares Gewebe während der Schwangerschaft in die Blutbahn gelangt und in die Haut embolisiert. Dieser Erklärungsansatz basiert auf der Entdeckung, dass das Endothel der Mikrogefäße vom IH und die menschliche Plazenta eine einzigartige Co-Expression von GLUT-1, Fcγ-Rezeptor IIc, Lewis-Y-Antigen und Merosin gemeinsam aufweisen. Vor allem der immunhistochemische Marker GLUT-1 wird in beiden Geweben exprimiert (11,15). Auch der natürliche Wachstumszyklus von IHs und der Plazenta ähneln sich. Eine schnelle Proliferation ist gefolgt von einer graduellen Involution.

Eine weitere Untersuchung zeigte, dass die Hämangiom-Inzidenz bei Säuglingen um das 3- bis 4-fache ansteigt, wenn bei den Müttern eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt worden ist. Eine Chorionzottenbiopsie ist eine Untersuchungsmethode aus dem Bereich der Pränataldiagnostik, die durchgeführt wird, um frühzeitig im Embryo den Nachweis von chromosomalen Anomalitäten zu erbringen. Dabei wird mit einer feinen Nadel Chorionzotten, was eine spezielle Gewebeart des Plazentagewebes ist, während der Schwangerschaft entnommen. Durch diese Biopsie (Entnahme von Gewebe) soll der Mechanismus der Versprengung von plazentarem Gewebe durch die mechanische Läsion der Biopsie begünstigt werden, was zu einer Erhöhung der Hämangiom-Inzidenz führt (9) .

2.3.3 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Theorie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist Teil eines Regelkreises, der unter anderem den Blutdruck und den Wasser-Elektrolyt-Haushalt steuert. Renin ist eine Protease, die in der Niere, in den Zellen des juxtaglomerulären Apparates gebildet wird und die bei Abfall des Blutdrucks (BD) unter den myogenen Autoregulationsbereich (< 80 mmHg), bei Sympathikusaktivierung, bei Hypovolämie oder bei Hyponatriämie ausgeschüttet wird. Renin spaltet das Protein Angiotensinogen zu dem Peptid Angiotensin I. Angiotensin I wiederum wird durch das ACE (Angiotensin-converting Enzyme) zu Angiotensin II gespalten, welches

dann an seinen G-Protein-gekoppelten Rezeptor bindet und folgende Wirkungen vermittelt: Vaskulär führt es zu einer Vasokonstriktion, zentral zu einer Freisetzung des ADH (antidiuretisches Hormon) aus der Neurohypophyse; dies wiederum führt zu einem erhöhten Salzappetit und Durst. Renal steigert es die Natriumresorption im proximalen Tubulus, was wiederum zu einer gesteigerten Wasserresorption führt, und adrenal stimuliert es die Aldosteronsynthese, was indirekt zu einer gesteigerten Natrium- und Wasserretention sowie zu einer Kalium- und Wasserstoffionen-Sekretion im distalen und im Verbindungstubulus sowie im Sammelrohr führt (10,12). Die eben genannten Veränderungen tragen alle zu einem Anstieg des Blutdruckes bei und daher wurden Medikamente entwickelt wie z.B. Ramipril, das über die Blockade des ACE die Erhöhung des Blutdruckes stoppt. Dieser medikamentöse Ansatz wurde auch experimentell in der Hämangiom-Therapie eingesetzt, wie in einem der folgenden Abschnitte noch detailliert erläutert wird.

Es existiert ein zweiter Regelkreis, der das RASS beeinflusst, nämlich das vegetative Nervensystem, zu dem der Parasympathikus und der Sympathikus gehören, die sich jeweils als der Gegenspieler des anderen verhalten, teils arbeiten sie antagonistisch teils synergistisch. Die Renin-Freisetzung wiederum wird u.a. vermehrt durch die Sympathikus-Aktivität gesteuert, welches vornehmlich aus Beta-Adrenorezeptoren und Alpha-Adrenorezeptoren besteht, deren Transmitter Adrenalin und Noradrenalin sind.

Der Betarezeptorenblocker, wie z.B. Propranolol, senkt also die Renin-Produktion in der Niere über eine Hemmung der Sympathikusaktivität bzw. über die Rezeptor Blockade, was zu einer Hemmung der Sympathikusaktivierung führt. Wenn der Sympathikus gehemmt ist, wird weniger Renin und Transmitter ausgeschüttet und konsekutiv wird auch die AT-II-Konzentration und ACE Konzentration im Körper gesenkt. Dieser Mechanismus ist relevant für das Verständnis der Pathogenese des IH. Denn in proliferierenden IH werden ACE- und AT-II-Rezeptoren vermehrt exprimiert (12, 13) und durch die verminderte Ausschüttung von ACE und AT II wird die Proliferation des IH gestoppt und gehemmt. Man geht davon aus, dass hohe Renin-Serum-Werte sowie die vermehrte Expression der ACE-Rezeptoren die Zellproliferation in IH fördern.

Der Serum-Renin-Spiegel ist in den ersten drei Monaten des Lebens circa fünffach höher als bei Erwachsenen (13). Diese Beobachtung könnte erklären, warum die Inzidenz von IH bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen höher ist und es

oftmals zu einer spontanen Regression des IH im zunehmenden Alter kommt. Mit steigendem Alter sinkt der Renin-Spiegel wieder und so auch die Proliferation des IH, bis hin zur Involution. Auch bei anderen Risikogruppen, die eine höhere Inzidenz für IHs haben, konnten höhere Renin-Spiegel entdeckt werden, wie z. B. bei hellhäutigen im Vergleich zur dunkelhäutigen Population und bei weiblichen Säuglingen im Vergleich zu männlichen.

Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Hypoxie beispielsweise in Höhenlagen oder allgemein bei oxidativem Stress die RASS-Aktivität steigert (15). Dies verbindet die Hypoxie-Theorie und die RASS-Theorie miteinander, denn unter Hypoxie ist die Wahrscheinlichkeit größer ein IH zu bekommen und wenn Hypoxie zu einer erhöhten RASS Aktivität führt und der eben erklärte Mechanismus greift, dann sind beide physiologischen Systeme zusammen beteiligt an der Entstehung eines IH.

2.4 Diagnostik und klinischer Verlauf

Das IH zeichnet sich durch ein charakteristisches Wachstumsverhalten aus: Jedes IH durchläuft drei Stadien – die Proliferationsphase, die Plateauphase mit einem Wachstumsstillstand und zuletzt die Involutionsphase. Die Proliferationsphase beginnt Tage bis Wochen nach der Geburt. Bei 65 % der Kinder befinden sich bereits bei der Geburt Vorläuferläsionen wie Teleangiektasien oder anämische, rötliche oder bläuliche Makulä. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist unterschiedlich und endet meistens nach circa neun Monaten (17). Darauf folgt die Plateauphase, die individuell in der Dauer variiert. Bei 80 % bis 90 % der IH folgt eine spontane Rückbildung zwischen dem zweiten bis sechsten Lebensjahr. Jedoch sind längere Verläufe bis zum zehnten Lebensjahr nicht selten.

Aufgrund dieses charakteristischen Verlaufs ist die Anamnese der zentrale Hinweis in der Diagnostik. Bereits mit drei Fragen kann die Diagnose stark eingegrenzt werden: „War die Veränderung bei Geburt vorhanden? Ist die Veränderung größer geworden seit der Geburt? Ist die Veränderung kleiner geworden?“ (18) Wenn die Veränderung schon seit der Geburt besteht, weist dies eher auf eine vaskuläre Malformation hin. Wurden die beiden letzten Fragen auch mit „Ja“ beantwortet, lässt dies eher auf ein Hämangiom schließen, wenn es sich nicht in seiner Größe

verändert hätte, liegt der V.a. eine vaskuläre Malformation näher. Weitere spezifische Diagnosekriterien sind in Tabelle 1 gelistet.

Die Diagnose „Infantiles Hämangiom“ ist eine klinische. Bei einem unklaren klinischen Erscheinungsbild oder auch zur Bestimmung der Tiefenausdehnung, beispielsweise bei subkutanen Hämangiomen, wird empfohlen, eine Farbduplex-Dopplersonographie durchzuführen. Dort präsentiert sich im Falle eines IH ein charakteristisches Muster hoher vaskulärer Dichte, mit einem geringen arteriellen Fluss und Widerstand (19).

Histologie und MRT sollten komplizierten Fällen vorbehalten sein. Bei Verdacht auf Malignität muss immer eine Biopsie in Erwägung gezogen werden.

Histologisch kann das IH durch die Expression des GLUT-1 an der Zelloberfläche von anderen vaskulären Malformationen abgegrenzt werden; nur die Untergruppen, Hämangiomatosen und das hepatische Hämangiom, sind auch GLUT-1-positiv. Vorläuferläsionen müssen in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden; in erster Linie, um die Komplikationen eines schnellen Wachstums zu verhindern. Dabei ist das Wachstum des IH umgekehrt proportional zum Alter des Kindes (18), das heißt man braucht bei jüngeren Patienten kürzere Untersuchungsintervalle und vice versa.

Tabelle 1: Unterschiede zwischen dem infantilen Hämangiom und der Gefäßmalformation, eigene Darstellung, in Anlehnung an: Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter: Klinik – Diagnose – Therapie (21)

Hämangiome	Gefäßmalformation
Geschlechterverhältnis w:m=3 bis 4:1	Geschlechterverhältnis w:m=3 bis 4:1
Auftreten Tage bis Wochen nach der Geburt	Bei Geburt vorhanden
Anfänglich schnelles Größenwachstum	Wachstum proportional zum Körperwachstum
Spätere hohe Rückbildungstendenz	Keine Rückbildung
Keine Schmerzen (nur bei Ulzeration)	Häufig rezidivierende Schmerzepisoden
Proliferierendes Endothel, vermehrt Mastzellen	Shunts möglich
Immunhistologisch v.a. während Proliferation GLUT-1 positiv	GLUT-1 negativ

2.5 Therapie

2.5.1 Therapieindikation

Bei der Behandlung des IH muss der Nutzen einer Therapie gegen mögliche NW abgewogen werden, besonders da sich IH spontan zurückbilden können und benigne sind. Bei kleinen Hämangiomen, die an den Extremitäten oder am Stamm lokalisiert sind, kann zunächst, unter regelmäßigen Kontrollen, abgewartet werden. Auch bei

IH, die sich bereits in Regression befinden, wird geraten abzuwarten und vorerst keine Therapie einzuleiten.

Bei 5 % bis 10 % aller IH treten Komplikationen auf. Die häufigsten Komplikation ist die Ulzeration (17). Ulzerationen entstehen oft im Anogenitalbereich und führen zu Blutungen, Schmerzen, Dermatitisen und Infektionen. Behandlungsbedürftig sind auch verdrängend wachsende proliferierende Hämangiome im Gesichtsbereich (Augen, Lippen, Ohren, Nase). Vor allem in dieser Region muss frühzeitig therapiert werden, um funktionelle Einschränkungen und ästhetische Entstellungen gar nicht erst entstehen zu lassen. IH im Augenbereich können zu Amblyopie, Astigmatismus, Ptosis und Bulbuskompression mit Anisometropie führen. Eine weitere Behandlungsindikation ist die Gefahr einer Nasendeformität sowie einer Behinderung der Nasenatmung und Nahrungsaufnahme. Unterkiefer- und Zahnfehlstellungen können durch Hämangiome ebenfalls entstehen. Bei intertrachealen Hämangiomen besteht die Gefahr einer Verlegung der Atemwege.

Auch die syndromalen Erkrankungen „PHACE“ und „PELVIS“ sind an dieser Stelle zu erwähnen. Diese Syndrome sind assoziiert mit dem gehäuften Auftreten von infantilen Hämangiomen. PHACE steht für den Symptomkomplex aus posterior fossa Malformation (hintere Schädelgrube), Hämangiom, arterielle Anomalien, cardiale Anomalien, Aortenisthmusstenose, Augenanomalien (Eye) und PELVIS steht für perineales Hämangiom, externe genitale Fehlbildung, Lipo-meningo-myelocele, vesicorenale Fehlbildung, Imperforate Anus (Analatresie), Hautanhängsel (Skintags).

2.5.2 Therapieoptionen

Grundsätzlich gibt es die Option der systemischen und topischen medikamentösen Therapie mittels Glukokortikoiden, Betablockern, Zytostatika und Immunmodulatoren sowie die chirurgische Therapie mittels Exzision oder Laser.

Indikationen für eine chirurgische Resektion sollten sehr begrenzt sein, da immer eine Narbe entsteht. Diese Ansicht wird auch durch die Autoren in der aktuellen Leitlinie der infantilen Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter vertreten: „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“(18). Gründe für eine chirurgische Resektion sind Kontraindikationen für eine pharmakologische Therapie, das Versagen der pharmakologischen Therapie sowie eine akute vitale Gefährdung, beispielsweise bei Verlegung der Atemwege durch ein Trachealhämangiom.

Residuales Fett- und Narbengewebe sowie überschüssige Haut können nach der Involution eines IH zurückbleiben, welches im Nachhinein reseziert werden kann.

2.5.3 Medikamentöse Optionen

2.5.3.1 Glukokortikoide

Der Einsatz von Steroiden war eine der ersten systemischen Therapieoptionen bei der Behandlung von IH. Die Anwendung erfolgt topisch mit Salben, oral oder durch Injektionen in die Hautläsion. Heutzutage empfiehlt es sich, Glukokortikoide nur noch bei Versagen der Propranololtherapie einzusetzen oder in Kombination mit Propranolol bei vitaler Gefährdung des Kindes. Glukokortikoide zeigen, je nach Studie, eine Ansprechrate etwa 78 % (2,23). Leider sind die NW dieses Medikaments gerade bei Säuglingen und Kleinkindern zahlreich und schwerwiegend. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen gehören unter anderem Schlaflosigkeit, gastroösophagealer Reflux, vorübergehender Wachstumsstillstand, Hypertonie, Osteoporose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie und Nebenniereninsuffizienz. Die Therapie erfolgt aufgrund empirischer Therapieerfolge. Man vermutet aber, dass Kortikosteroide das vaskulogene Potenzial der Hämangiom-abgeleiteten Stammzellen hemmen und dass somit die Expression des Endothelwachstumsfaktors A (VEGF-A) unterdrückt wird (33,30). Jedoch ist der exakte Wirkmechanismus nicht verstanden oder bewiesen.

2.5.4 Laser- und Kryotherapie

Pulsed-Dye-Laser arbeiten durch selektive Zerstörung der Blutgefäße des Hämangioms, indem sie sich der Wellenlänge des Lichtes, welches vom Hämoglobin der IH absorbiert wird, anpassen (22). Die Eindringtiefe ist nicht ausreichend für große und in tieferen Hautschichten gelegene Hämangiome und eignet sich daher nur für kleine oberflächliche IH. Es hat sich aber auch gezeigt, dass die

oberflächlichen kleinen IH sich im Laufe der Zeit ohne Komplikationen zurückbilden, auch ohne Lasertherapie. Wichtiger ist der Einsatz der Laser als adjuvante Therapie bei ulzerierten Läsionen. Aber auch durch den Laser selbst können bei proliferierenden IH Ulzerationen entstehen. Atrophische Narbenbildung und Hypopigmentierung sind weitere mögliche Komplikationen des Lasers.

Die Erfolge und das Anwendungsgebiet der Kryotherapie sind vergleichbar mit denen des Lasers. Es existieren die Stickstoffmethode, mit -196°C kaltem, flüssigem Stickstoff und eine elektrotechnische Methode mit einem Peltier-Element, das bei -32°C Grad arbeitet (17).

2.5.5 Weitere Therapieansätze

2.5.5.1 Topische Betablocker

Es gibt mehrere Berichte über den Erfolg topischer Betablocker bei der Behandlung von IH. Über die Timolol- und Propranololtherapie gibt es einige Studien und jeweils eine kontrolliert randomisierte Studie, welche die Effektivität der topischen Anwendung bestätigt (25,28).

Timolol Maleat ist ein nicht-selektiver Beta-Adrenorezeptorblocker und ist verfügbar in einer Konzentration von 0,25 % und 0,5 %. Diese Mischung ist seit 30 Jahren von Augenärzten in den Vereinigten Staaten als Erstlinientherapie bei Kindern mit Glaukom etabliert. Heute gibt es eine ähnliche Mixtur als Gel mit einer verlängerten Freisetzung. Die systemische Absorption des Gels ist signifikant niedriger als die der augenärztlichen Lösung und die Absorption durch eine intakte Haut ist aller Voraussicht nach wesentlich geringer als durch die Bindehäute (27). Fallberichte zeigten eine gute Reaktion von IH auf eine täglich zweimalige topische Anwendung von Timolol (26). Timolol ist effektiver als Placebo bei der Reduzierung der Größe und der Farbintensität von kleinen oberflächlichen IH (26). Gerade bei periokulären IH und IH der Bindehaut ist der Einsatz vorteilhaft (29). Man sollte aber bedenken, dass beide Wirkstoffe durch die transkutane Resorption den First-Pass-Effekt der Leber umgehen und dass bei großflächigen und ulzerierten Hämangiomen die Aufnahme gesteigert sein kann und somit auch die NW stärker sein können. Für eine klare Empfehlung und einen sicheren Gebrauch müssen noch weitere Studien folgen.

2.5.5.2 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer blockieren die Aktivität des Angiotensin-converting Enzyms kompetitiv. Dadurch entsteht weniger Angiotensin II aus Angiotensin I, das RAAS wird folglich in seiner Endstrecke inhibiert. Enzymkomponenten des RAAS werden im proliferierenden Endothel des IH exprimiert. Aufgrund dessen kann postuliert werden, dass auch das Wachstum des IH durch das RAAS reguliert wird und somit auch durch ACE-Hemmer (12, 33). Unter dieser Annahme wurden schon klinische Studien mit der Verwendung von ACE-Hemmern wie Captopril durchgeführt und veröffentlicht (31). Es konnte ein Effekt in der Behandlung von IH mit ACE-Hemmern gezeigt werden, doch Propranolol war in Effektivität und Sicherheit überlegen. Allerdings war die Fallzahl der bisherigen Studien sehr gering, was die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt und keine abschließenden Schlussfolgerungen zulässt. ACE-Hemmer könnten daher nach entsprechendem wissenschaftlichem Nachweis möglicherweise in Zukunft eine alternative Behandlungsmethode zu Betablockern werden.

2.6 Wirkmechanismus der Propranololtherapie

Die positive Wirkung von Propranolol gegen IH wurde zufällig 2008 von Léauté-Labrèze C. entdeckt. Er verabreichte das Medikament einem Kind aufgrund einer obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie und stellte fest, dass dessen großes nasales Hämangiom sich daraufhin erstaunlich schnell zurückbildete. Es folgten weltweit viele weitere Fallberichte und retrospektive und prospektive klinische Studien sowie eine randomisiert kontrollierte Studie von Hogeling M. (2011),(38). Das Medikament wurde lange Zeit off Label verwendet, bis es 2014 schließlich offiziell durch die FDA (Food and Drug Administration) und EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) zugelassen wurde. Die Zulassungsstudie wurde von Léauté-Labrèze 2014 selbst durchgeführt. Das Medikament ist unter dem Namen „Hemangiol“ als Saft mit 3,75 mg/ml Propranololhydrochlorid von der Firma Pierre Fabre Dermatologie erhältlich. Als Alternative kann es als Magistralrezeptur Propranololhydrochlorid 5mg/ml NRF 11.142 verabreicht werden.

Folgende pharmakodynamischen Eigenschaften von Propranolol werden als mögliche Wirkungsmechanismen bei IH diskutiert:

- Vasokonstriktion durch Hemmung der Beta-2-Rezeptor vermittelten Vasodilatation der Gefäßmuskulatur,
- Hemmung der Angiogenese durch Hemmung der Synthese von VEGF und anderen Zytokinen über die Hemmung des RASS bzw. des AT-II-Rezeptors,
- Induktion von Apoptose in Endothelzellen.

Auf den möglichen Mechanismus der RASS-Inaktivierung wurde schon im Kapitel 2.3.3 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Theorie eingegangen. Der Wirkmechanismus von Propranolol sowie die Pathogenese des IH sind nicht gänzlich erforscht oder bewiesen.

Propranolol ist ein nicht-selektiver Beta-Rezeptor-Antagonist, der β 1- und β 2-Adrenozeptoren mit der gleichen Affinität bindet. Es ist ein reiner Antagonist ohne partielle antagonistische Effekte. Wegen seiner lipophilen Eigenschaften weist es Membran-stabilisierende Eigenschaften auf und wirkt negativ chronotrop und ionotrop auf die Herzmuskelzellen (32,). Es hat einen hohen First-Pass-Effekt bei der Leber und nur 25 % des oral eingenommenen Propranolols wirken systemisch. Die Metabolisierung des Medikaments wird zum größten Teil durch die Leber beziehungsweise durch das Cytochrom-P450-System vollzogen, was gegebenenfalls zu Wechselwirkungen mit anderen Cytochrom-metabolisierenden Medikamenten führen kann.

2.6.1 Vasokonstriktion

Der Gefäßtonus wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener endogener Faktoren gesteuert. Das autonome Nervensystem spielt eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle des Gefäßtonus: Adrenalin verursacht Vasokonstriktion (durch Aktivierung von α 1-Rezeptoren) sowie Vasodilatation (durch Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren). Abhängig von den Partialdrücken des Sauerstoffs beziehungsweise Kohlendioxids ist der Gefäßtonus entweder erhöht oder vermindert. Der Blutdruck ist außerdem reguliert durch Transmitter, die entweder zu Vasokonstriktion führen (z. B. Endothelin-1, Angiotensin II, Vasopressin) oder zur Vasodilatation (z. B. Prostacyclin, Stickoxid [NO], Dopamin). Die vasodilatorische Wirkung von Adrenalin durch Aktivierung von Beta-2-Adrenozeptoren wird durch eine Signalkaskade vermittelt. Beta-Adrenozeptoren gehören zu der Gruppe der G-

Protein-gekoppelten Rezeptoren und sind auf Endothelzellen exprimiert. Betablocker ohne α -antagonistische Effekte wie Propranolol hemmen die durch Adrenalin vermittelte Vasodilatation am Beta-Rezeptor und führen somit zu einer Vasokonstriktion. Dadurch wird der Blutfluss innerhalb des Hämangioms reduziert, was zu einer Reduktion des Volumens führt (33).

2.6.2 Inhibition der Angiogenese

In der proliferativen Phase des IH zeigt sich eine erhöhte Expression proangiogener Faktoren, insbesondere der vaskuläre endotheliale Growth-Factor (VEGF) und der basic fibroblast Growth-Factor (bFGF). Der Serumspiegel von VEGF ist erhöht in Säuglingen mit IH während der proliferativen Phase und umgekehrt ist die Expression von VEGF und bFGF signifikant reduziert während der Involutionsphase. Transforming Growth-Factor beta, ein endothelialer Wachstumsinhibitor und Tissue-Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP), ebenfalls ein Inhibitor der Angiogenese, sind beide während der Involutionsphase stark exprimiert. Diese Beobachtungen sollen zeigen, dass eine Dysregulation in der Angiogenese besteht, die durch ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren hervorgerufen wird. Man nimmt an, dass VEGF nicht nur durch Hypoxie freigesetzt wird, sondern auch durch das adrenerge System kontrolliert wird und durch das RASS. Es gibt In-vivo-Modelle mit Mäusen, die gezeigt haben, dass durch Katecholamingabe die VEGF-Ausschüttung erhöht ist (32). Daraus kann man den Schluss ziehen, dass umgekehrt Betablocker wie Propranolol zu einer reduzierten Expression von VEGF und damit zu einer Hemmung der Angiogenese führen.

Die Ausschüttung von VEGF wird ebenfalls indirekt durch das RASS-System reguliert. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Angiotensinogen II die Sekretion und Synthese von VEGF fördert. Wie bereits erwähnt, zeigen sich bei Kindern mit IH erhöhte Renin-Level im Serum, was wiederum über das RASS eine Zellproliferation fördert. Durch einen Betablocker wären die Renin-vermittelte Zellproliferation sowie das Wachstum des IH somit vermindert (13).

2.6.3 Apoptose Induktion in endothelialen Zellen

Die Apoptose wird durch ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Proteinen vollzogen, wie unter anderem durch die Caspase, Procaspase und Proteine der B-Zell-Lymphom-2-Familie (bcl-2). In der proliferativen Phase ist die Rate der Apoptose im IH niedrig, aber während der Involutionsphase kann die Rate bis um den Faktor 5 ansteigen. Es wird angenommen, dass durch die Blockade von Beta-Adrenozeptoren die Apoptose beziehungsweise die Expression der eben genannten Proteine gesteigert werden kann (34), und das nicht nur von endothelialen Zellen. Es wurde festgestellt, dass auch die Apoptose in Pankreaszellen und in Karzinomzellen durch die Blockade erhöht werden kann (35). Erst kürzlich konnte in einer experimentellen Studie gezeigt werden, dass Propranolol über einen p53-BAX-vermittelten Signalweg die Apoptose in Endothelzellen des Hämangioms induziert (36).

Wahrscheinlich ist der wahre Mechanismus durch eine Kombination aus allen Theorien zu erklären. Keiner der Wirkmechanismen alleine vermag einen so signifikanten Effekt bei den IH hervorzurufen, sondern die Wirkung aller Mechanismen addiert macht den Behandlungserfolg am ehesten aus.

3 Nebenwirkungen und Kontraindikation

Tabelle 2: Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen von Propranolol, eigene Darstellung, angelehnt an Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma (22)

Kontraindikationen	Nebenwirkungen
Sinus Bradykardie	Sehr Häufig > 1/10
Hypotension	Bronchitis
AV Block 2. und 3. Grades	Schlafstörung
Frühgeborene < 5 Wochen	Durchfall, Erbrechen
Asthma	Häufig > 1/100
Allergie gegen Propranolol Hydrochlorid	Bronchiolitis
Neigung zu Hypoglykämie	Agitation, Albträume, Reizbarkeit
kardiogener Schock	Somnolenz
Phäochromozytom	Periphere Kälte
Raynaud Syndrom	Bronchospasmus
Herzinsuffizienz	Verstopfung, Bauchschmerzen
Prinzmetal-Angina	Verminderter Blutdruck
	Gelegentlich
	AV-Block
	Urtikaria, Haarausfall
	Neutropenie
	Verminderter Blutzucker
	Mögliche Komplikationen
	Bradykardie
	Hypotonie
	Hypoglykämischer Krampfanfall
	Agranulozytose
	Hyperkaliämie
	Vasokonstriktion

Wie man anhand von Tabelle 2 sehen kann, sind die häufigsten NW des Medikaments Propranolol als gering und als moderat einzustufen. Dies belegt nicht nur die Zulassungsstudie, sondern zeigen auch Metaanalysen zu diesem Thema (2, 24,37-41,43,53). Schwerwiegende NW traten bei intravenöser Gabe, bei Überdosierung oder bei Kindern mit begünstigenden Komorbiditäten auf, wie einer Hypoglykämie bei systemischer Infektion.

Die schwersten NW (AV-Block, Bradykardie, Hypotension, Bronchospasmus/bronchiale Hyperreaktivität und Hypoglykämie-bezogene Anfälle) wurden durch abnehmende Dosen oder temporäres Absetzen von Propranolol behandelt und standen im Zusammenhang mit Vorerkrankungen.

Zum Beispiel gab es in der Zulassungsstudie von Léauté-Labrèze mit 460 Kindern zwei schwere Nebenwirkungen, die aber nicht unweigerlich mit dem Medikament assoziiert werden konnten. Es ereignete sich ein AV-Block II° bei vorbestehenden intermittierenden Herzrhythmusstörungen ähnlichen Ursprungs und ein Kind erlitt eine symptomatische Bradykardie im Rahmen einer Enterokolitis. In der Zulassungsstudie gab es nur zwei Fälle von Hypoglykämie und beide waren von einem geringen Schweregrad (2,5 mmol/L und 2,9 mmol/L) (41).

Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch die simultane Nahrungsaufnahme, insbesondere von komplexen Kohlenhydraten, minimiert werden und während der Initiierungsphase des Medikaments sollten die Essensabstände nicht länger als sechs Stunden sein (24).

Dass NW auftreten können, unterstreicht die Bedeutung von Maßnahmen zur Risikominderung; solche Maßnahmen sind ein adäquates Assessment der Kinder vor Beginn der Therapie sowie die Beschränkung der Anwendung auf erfahrene Fachärzte.

Die CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – bestätigte in ihrem 2017 veröffentlichten Bericht (Australian Public Assessment Reports for prescription medicines) die hohe Sicherheit von Propranolol (40). Der Bericht beruft sich auf Informationen von über 2000 Kindern, die Propranolol zur Behandlung des IH bekommen haben, darunter auch auf die Zulassungsstudie von Léauté-Labrèze sowie auf 60 andere Publikationen mit circa 1300 Patienten.

Die Mehrheit von Patienten in den Publikationen wurden mit Propranolol 2 mg pro Kilogramm und Tag für bis zu 30 Monate behandelt. In der Zulassungsstudie waren es 2 bis 3 mg/kg/Tag und die mittlere Dauer der Propranololbehandlung betrug 6,1 bis 6,8 Monate.

NW der Therapie traten signifikant häufiger in Propranolol-behandelten Patientengruppen auf als in der Placebo-behandelten Gruppe.

Spitzenplasmakonzentrationen treten ungefähr eine bis drei Stunden nach einer oralen Dosis auf (38). Das Cytochrom-P450-System ist zum großen Teil an der Metabolisierung des Medikaments beteiligt, wodurch potenzielle gefährliche Medikamenten-Interaktionen entstehen könnten. Da aber die Kinder in diesem Alter selten eine Dauermedikation einnehmen, ist dieses Risiko vernachlässigbar gering.

Propranolol unterliegt einem ausgedehnten First-Pass-Effekt in der Leber. Nur 25 % des Medikaments gelangen in den systemischen Kreislauf.

Es wird diskutiert, ob Langzeitnebenwirkungen auftreten können, wie Gedächtnisbeeinträchtigung, Intelligenzminderung, motorische und kognitive Defizite; da Propranolol die Blut-Hirn-Schranke überwindet, ist dies aus rein pathophysiologischer Sicht möglich. Die eventuellen Langzeitnebenwirkungen wurden noch in keiner randomisierten kontrollierten Studie untersucht. In klinisch empirischen Studien konnten bisher keine Langzeitnebenwirkung festgestellt werden (42,43). Da Propranolol aber nur für einen kurzen Zeitraum von etwa sechs bis zwölf Monaten eingenommen wird, sind diese eher unwahrscheinlich, aber nicht gänzlich zu vernachlässigen. Man sollte aber auch bedenken, dass der Wirkstoff schon seit 40 Jahren in der Kardiologie eingesetzt wird. Obwohl das Medikament bei Kindern weniger häufig als bei Erwachsenen angewendet wird, besteht kein Grund zu der Annahme, dass sich das Sicherheitsprofil in den beiden Populationen stark unterscheidet. Zur Behandlung von Bluthochdruck und bei anderen Indikationen, z. B. bei der hypertrophen Kardiomyopathie oder der Hyperthyreose, wurden seit dem Jahr 1964 bei Säuglingen und Kindern eine höhere Dosierung von bis zu 6 bis 8 mg/kg/Tag angewendet. Insgesamt stimmten die bei Säuglingen beobachteten Behandlungsrisiken mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Propranolol überein und es ergaben sich keine neuen Sicherheitsrisiken beziehungsweise -bedenken.

3.1 Klinische Wirksamkeit

Metaanalysen zeigen, dass Propranolol wirksamer ist als andere Therapien bei der Behandlung von IH; dies belegen zahlreiche große Fallstudien sowie randomisierte kontrollierte Studien. Vor allem die Ansprechrate von oral verabreichtem Propranolol ist signifikant höher als bei Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva. Die Metaanalyse von Liu X. (Daten von 1962–2014) zeigte eine Erfolgsrate des Propranolols von 88,75 % bei einer Dosis von 2 mg/kg/KG/Tag (2).

Bei Marqueling A. und Leaute-Labreze, C. zeigte sich in den Metaanalysen eine Therapie-Ansprechrate von 98 % (Intervall 82 %–100 %) für Säuglinge mittleren Alters (6,6 Monate) bei einer mittleren Dosis von 2,1 mg/kg/KG/Tag (37,43). Eine optimale Dosierungsempfehlung für Propranolol gibt es noch nicht; der Hersteller von

Hemangirol empfiehlt 1 mg/kg/KG/Tag als Anfangsdosis mit einer Eskalation von bis zu 3 mg/kg/KG/Tag, auf zwei Dosen verteilt und mit einem zeitlichen Abstand von neun Stunden (54).

In 41 Studien wurde die mittlere Rezidivrate mit 17 % angegeben (2). Propranolol wurde für durchschnittlich 6,4 Monate bis 15 Monate verabreicht. Kurse von zwölf Monaten Behandlung wurden mit einer deutlich geringeren Rezidivrate von 5 % verbunden (2). In die meisten Studien wurden die Dosis nach Verträglichkeit titriert, meist lag die erste Dosis zwischen 0,5 und 1 mg/kg/KG/Tag und wurde auf die Zieldosis 3 mg/kg/KG/Tag über Tage bis Wochen hochdosiert.

Ob die Effektivität von Propranolol wirklich so hoch liegt, ist bisher nicht gänzlich geklärt. Die Autoren der Metaanalysen bemängelten, dass es in den einzelnen Studien schwierig sei, objektiv zu beurteilen, wie effektiv Propranolol wirklich ist, da jede Studie ihre eigenen Skalen und Bewertungssysteme bezüglich eines erfolgreichen Rückganges des IH hatte. Leider existieren keine objektiven Bewertungsskalen oder Kriterien, die eine Therapie als erfolgreich ausweisen könnten. Auch die Art der behandelten IH unterscheidet sich enorm in den Studien. Es gab Studien mit einer großen Anzahl von oberflächlichen IH und Studien mit einem höheren prozentualen Anteil an tiefen oder segmentalen IH. Möglicherweise ist die Ansprechrate bei oberflächlichen besser als bei tiefen IH. In der Literatur und in den Leitlinien wird empfohlen, in der frühen proliferativen Phase mit der Medikation zu beginnen (18), doch in den meisten Studien wurde dies nicht berücksichtigt.

3.1.1 Klinischer Behandlungsalgorithmus, Risikoevaluation und Monitoring vor und während der Therapie

Obwohl Propranolol als Erstlinientherapie verschrieben wird und in seltenen Fällen schwere NW auftreten können, gibt es derzeit keine einheitliche Empfehlung für einen Therapiealgorithmus. Es gibt erhebliche Unsicherheiten und Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Diagnostik vor Therapieeinleitung und bezüglich der Intensität der Überwachung während der stationären Aufdosierung beziehungsweise Dosissteigerung. Man ist sich nicht sicher, welche Untersuchungen vor der Einleitung der Therapie mit Propranolol durchgeführt werden müssen. Im Folgenden werden die Empfehlungen aufgeführt, welche die Mehrheit der Experten

in der Literatur vertritt. Auf ein exaktes Prozedere konnte sich bisher universell nicht geeinigt werden.

Vor Therapiebeginn müssen Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Eine ausführliche Anamnese zur Detektion möglicher angeborener kardiologischer Pathologien und eine sorgfältige körperliche Untersuchung sind der Goldstandard, darin sind sich alle einig. Basiswerte für die Herzfrequenz und den Blutdruck sollten erhoben werden. Falls es danach Hinweise auf eine mögliche Kontraindikation gibt, beispielsweise eine Arrhythmie oder eine Bradykardie, ist zu empfehlen, ein EKG zu schreiben, und danach sollte gegebenenfalls je nach Befund eine kardiologische Vorstellung mit einer Echokardiographie erfolgen (39,43). Von einigen Expertengruppen wurde eine kardiologische Vorstellung für alle Kinder empfohlen, selbst ohne Hinweis auf eine Pathologie (44,48). Basis-Glukosespiegel sind nur bei Frühgeborenen oder bei Kleinkindern und Säuglingen mit unzureichender Gewichtszunahme oder mangelndem Wachstum zu bestimmen sowie bei denjenigen, die in der Vergangenheit hypoglykämische Episoden aufwiesen. Uneinigkeit in der Literatur herrscht auch in der Frage, ob man eine ambulante Einleitung der Therapie vertreten kann. In China und den USA sind in diesem Sinne Studien zur Sicherheit einer ambulanten Propranololtherapie durchgeführt worden (44, 45).

Ein allgemeiner Konsens in den verschiedenen Expertengruppen existiert in Bezug auf die Länge der stationären Überwachung. Prinzipiell sollte die stationäre Überwachung mindestens 48 Stunden dauern, sodass die Dosis am zweiten Tag gegebenenfalls auf die Maximaldosis gesteigert werden kann, um das Kind danach nochmals zu überwachen (17, 43). Der maximale Effekt von oral verabreichtem Propranolol auf Herzfrequenz und Blutdruck zeigt sich eine bis drei Stunden nach Verabreichung. Bei ungenügender oraler Nahrungsaufnahme, bei Erbrechen, ausgeprägtem Durchfall oder bei Episoden struktureller Bronchitis/Bronchiolitis sollte die Therapie unterbrochen werden. Einige Expertengruppen sprechen sich dafür aus, die Tagesdosis von Propranolol auf drei Gaben aufzuteilen und die Propranolol Dosis bis zu einer Zieldosis zu titrieren, beginnend mit 1 mg/kg/KG/Tag. Es wird auch der Vorschlag gemacht, anstelle des Blutdrucks die Herzfrequenz regelmäßig zu messen, da die Messungen bei Säuglingen und Kleinkindern einfacher durchzuführen seien. Es wird bemängelt, dass die exakte Erhebung der Blutdruckwerte erheblich erschwert und oftmals nicht valide möglich sei, da

fälschlicherweise niedrige oder hohe Blutdrücke gemessen würden (40,43). Im Falle einer Bradykardie oder Hypotonien sollten Dosiserhöhungen verschoben oder die Dosis selbst reduziert werden (16,17). Zu beachten ist auch, dass Propranolol während oder nach Nahrungsaufnahme verabreicht wird, um das Risiko einer Hypoglykämie zu vermindern. Durch den Betablocker könne vornehmlich Symptome einer Hypoglykämie maskiert werden. Vor Entlassung wird geraten, die Eltern genauestens zu schulen, auf welche Symptome sie bei ihrem Kind achten müssen, welche Maßnahmen sie bei den jeweiligen Symptomen ergreifen sollten sowie wie und wann sie das Medikament zu verabreichen haben. Empfohlen wird, die Dosis nach vier Wochen an das Körpergewicht anzupassen und die Herzfrequenz zu kontrollieren. Die Behandlung mit Propranolol muss bei reduzierter Nahrungsaufnahme, obstruktiver Bronchitis, Diarrhöen und systemischen Infektionen unterbrochen werden. Einige Autoren empfehlen, das Medikament am Ende der Therapie auszuschleichen, also schrittweise zu reduzieren (46), jedoch existieren keine Berichte oder wissenschaftliche Artikel über ein Rebound-Phänomen bei direktem Absetzen und auch der Hersteller von Hemangirol selbst (Pierre Fabre Dermatologie) empfiehlt kein schrittweise reduzierendes Vorgehen (54). Es ist ratsam, Hämangiome zu fotodokumentieren, um den Therapieerfolg objektiv bewerten zu können und gegebenenfalls bei Nachuntersuchungen, nach Absetzen der Therapie, einen Rezidiv überprüfen zu können (17). Die Nachuntersuchung sollte drei und sechs Monate nach Beendigung der Therapie erfolgen. Dies kann ambulant geschehen, wenn die entsprechenden Fotoaufnahmen erstellt wurden. Sechs Monate gelten als Standarddauer der Therapie. Oft wurde die Therapie im Rahmen der Studien aber länger durchgeführt, bis zu zwölf Monaten oder mehr. Die Rezidiv Quote liegt bei etwa 17 % bis 20 % nach sechsmonatiger Propranololtherapie und nach zwölf Monaten Behandlung ist diese deutlich reduziert auf 5 % (39).

Tabelle 3: Referenzparameter für den Blutdruck und die Herzfrequenz, untere Grenzen, eigene Darstellung, in Anlehnung an die Fachinformation Hemangirol (54)

Alter in Monaten	HF in Schlägen/min	RR in mmHG systolisch/diastolisch
0–3	100	65/45
3–6	90	70/50
6–12	80	80/55

3.2 Klinischer Ablauf der Einleitung der Propranololtherapie bei infantilen Hämangiomen in der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Mainz

In der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Mainz ist der klinische Behandlungsalgorithmus wie folgt: Die Eltern eines Kindes mit der Diagnose "behandlungsbedürftiges IH" erhalten vorab eine Broschüre, in der alle wichtigen Fakten der Erkrankung erklärt sind. Es wird der genaue zeitliche Ablauf der Therapie geschildert, das Krankheitsbild erklärt, die möglichen NW werden aufgeführt und eine umfassende mündliche Aufklärung der Eltern mit dem Arzt, in dem alle Fragen beantwortet werden, findet statt.

Es gibt ein Überwachungsprotokoll und eine Checkliste mit den Untersuchungen, die vor der Initiierung durchgeführt werden. Diese Vorabuntersuchungen bekommen alle Kinder, unabhängig davon, ob die Kinder klinisch auffällig sind oder nicht:

- Anamnese und vollständige körperliche Untersuchung
- Blutentnahme mit Blutgasanalyse
- Ein kardiologisches Konsil mit EKG, Echokardiographie

Das Überwachungsprotokoll sieht Folgendes vor und wird auch bei jedem Kind angefertigt, auch wenn alle anderen Voruntersuchungen unauffällig waren:

- Ein EKG-Monitoring in der ersten Stunde nach Propranololgabe und im Schlaf sowie bei Säuglingen eine kontinuierliche Monitorüberwachung
- Drei stündliche Dokumentationen von Puls, Atmung und Bewusstseinslage
- Eine orale Nahrungsaufnahme erfolgt alle zwei bis drei Stunden
- Eine Blutdruckmessung vor jeder Propranololgabe und eine Blutzuckermessung jeweils eine Stunde nach Gabe von Propranolol und vor den Mahlzeiten werden ebenfalls geleistet
- Anfertigung eines EKG mit fachärztlicher Befundung vor Entlassung

Nach der stationären Behandlung werden die Eltern dazu angehalten, die Herzfrequenz und den Blutdruck alle vier Wochen ambulant beim Pädiater überprüfen zu lassen sowie eine regelmäßige Gewichtsbestimmung durchzuführen, um die Propranolol Dosis gegebenenfalls anzupassen, wenn das Kind 10 % des Ausgangsgewichts zugenommen hat.

Die Therapie wird über sechs bis acht Monate hinweg erfolgen. Wenn das Medikament abgesetzt werden soll, wird die Dosis zuerst über zwei Wochen halbiert

und anschließend nochmals für zwei Wochen um die Hälfte reduziert, um das Mittel dann gänzlich abzusetzen. Der stationäre Aufenthalt dauert insgesamt drei Tage (zwei Übernachtungen) zum Einschleichen der Therapie und zur Durchführung der Voruntersuchungen. Am ersten Tag wird die Diagnostik durchgeführt und am zweiten Tag wird mit 1 mg/kg/KG Propranolol begonnen, aufgeteilt auf drei Dosen pro Tag. Am 3. Tag bekommt das Kind die doppelte Dosis mit 2mg/kg/KG auch auf drei Gaben am Tag verteilt.

4 Zielsetzung

Diese Arbeit soll, durch die Beantwortung der unten aufgeführten Fragen bzw. anhand der retrospektiven erhobenen Daten, Strategien zur Verbesserung des Therapiealgorithmus einer Propranolol Therapie bei infantilen Hämangiomen, aufzeigen.

Im Zuge dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen mittels statistischer Analysen bearbeitet und beantwortet werden. Sie bilden die Grundlage für die Empfehlungen zur Verbesserung des Behandlungsalgorithmus.

- 1) Kommt es durch die Wirkung von Propranolol zu einer signifikanten und klinisch relevanten Blutdrucksenkung?
- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Risikomerkmal Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten von NW?
- 3) Sind Kinder und Säuglinge mit kardialen VE prädisponiert für das Auftreten von NW während der Propranolol Therapie und bedürfen sie daher einer strengeren Überwachung während der Einleitung der Therapie als gesunde Kinder?

5 Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Bei der Studie „Evaluation des Behandlungsalgorithmus der Propranolol Therapie bei infantilen Hämangiomen“ handelt es sich um eine retrospektive beobachtende Längsschnittstudie, die an dem Universitätsklinikum Mainz durchgeführt wurde.

5.2 Primäre und Sekundäre Studienparameter

Primärer Endpunkt: Blutdruckänderung nach Propranolol Gabe

Sekundäre Endpunkte: Sicherheit der Propranolol Therapie anhand von

- Anzahl und Qualität der Nebenwirkungen,
- die Nebenwirkungen sind stratifiziert nach Frühgeburtlichkeit und Komorbiditäten, insbesondere kardiale Komorbiditäten

5.3 Patientenrekrutierung

Die Diagnostik vaskulärer Anomalien erfolgt größtenteils ambulant in der Sprechstunde für Gefäßmalformationen und Hämangiome in der Kinder- und Poliklinik für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Für die Unterscheidung vaskulärer Anomalien in vaskuläre Tumore und vaskuläre Malformationen ist eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung essenziell, durch die in der Mehrzahl der Fälle eine endgültige Diagnose gestellt werden kann. Patienten aus der Hämangiom Sprechstunde mit anschließender stationärer Initiierung der Propranolol Therapie wurde in die Studie eingeschlossen.

Es wurden Säuglinge und Kinder einbezogen, die ein IH mit folgenden ICD-Codes aufwiesen: „D18.01“ – Hämangiom der Haut und Unterhaut, „D18.03“ – Hämangiom des Hepatobiliären Systems und Pankreas, „D18.05“ – Hämangiom des Ohres, der Nase, des Mundes und Rachens, „D18.06“ – Hämangiom des Auges und der Orbita und „D18.08“ – Hämangiom sonstiger Lokalisationen.

Ausgeschlossen wurden folgende Hämangiome: „D18.02“ – intrakranielles Hämangiom, „D18.04“ – Hämangiom des Verdauungssystems.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden die kongenitalen Hämangiome, zu denen das PHACES-Syndrom und das PELVIS- oder SACRAL-Syndrom zählen. Es wurden nur Kinder und Säuglinge eingeschlossen, die eine systemische Propranololtherapie erhalten haben. Abgesehen von Propranolol und in Fällen von ulzerierten Hämangiomen, bei denen gelegentlich orales Paracetamol für die Analgesie

verabreicht wurde, wurden keine anderen Medikamente gegeben. Keines der Kinder hatte eine bestehende Medikation, die regelmäßig eingenommen wurde.

5.4 Daten Akquise

Durch das Diagnosenstatistik-Programm RNLDA01 von SAP wurden alle Kinder und Säuglinge, die im Zeitraum 2009 bis 2016 in der Kinderchirurgie in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, mit den ICD-Codes „D18.01“, „D18.03“, „D18.05“, „D18.06“ und „D18.08“ erfasst.

Da Propranolol auch in der Universitätsmedizin Mainz schon vor der offiziellen Zulassung 2014 off Label benutzt wurde, wurden alle Kinder von 2009 bis 2016 eingeschlossen. Der Report RNLDA01 ermöglicht eine Auswertung der Diagnosen und der Gesamtzahl der auftretenden Fälle. Die Auswertung berücksichtigt nur die Fälle, die in dem Auswertungszeitraum in der fachlich beziehungsweise pflegerisch behandelten Organisationseinheit einen Aufenthalt aufweisen.

Die Fälle werden in einer hierarchischen Liste angezeigt, in welcher in der Kopfzeile die Diagnose steht und in den Positionszeilen die Fälle, bei denen eine bestimmte Diagnose aufgetreten ist. Aus den Fällen (Nummern) konnte dann der Patient ermittelt werden und durch die entsprechende Patientenakte konnte festgestellt werden, ob die Kinder, die anhand der Diagnose „Hämangiom“ gefunden wurden, auch mit Propranolol behandelt worden sind.

Aus den Akten wurden die folgenden Daten entnommen: Geschlecht, Gewicht bei Behandlung, Früh- oder Reifgeborene, Lokalisation des Hämangioms, Alter bei Behandlung, kardiologisches Konsil mit Diagnosen und die NW beziehungsweise die Verläufe. Die NW während der stationären Therapie Einleitung waren Blutdruckabfall (Hypotonie), Schlafstörungen, Bronchospasmus, Broncho-pulmonale Infekte und nicht symptomatische Bradykardien, nicht symptomatische milde Hypoglykämien.

Auch wurden die handschriftlichen Blutdruckprotokolle nach Medikamentengabe sowie die kardialen Vorerkrankungen aus den Akten in Excel eingefügt. Bei den kardialen Vorerkrankungen handelt es sich um folgende: Foramen Ovale (PFO), Vorhofseptumdefekt II (ASD), unspezifische EKG-Auffälligkeiten, Bradykardie, Trikuspidalklappeninsuffizienz ersten Grades, leichtgradige Pulmonalvenenstenose,

echokardiographische Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, Ventrikelseptumdefekt (VSD), arterielle Hypotonie, Rechtsschenkelblock, unspezifische (nicht näher bezeichnete) Arrhythmie. Diese Diagnosen stammen aus den kardiologischen Konsilen vor Beginn der Therapie, die eine Echokardiographie sowie ein EKG enthalten. Die EKG Auffälligkeiten waren unspezifisch wie die Arrhythmien, aber sie wurden durch den Kinderkardiologen als kontrollpflichtig bewertet und daher als Pathologie in die Statistik aufgenommen.

5.5 Statistik

Die deskriptive Statistik und die analytische Statistik wurden mit der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics Version 23“ erstellt. Die Deskription qualitativer Daten erfolgte durch die Angabe absoluter (n) beziehungsweise relativer Häufigkeiten (Anteile).

Bei den Blutdrücken wurde der Mittelwert der gemessenen Drücke vor der ersten Medikamentengabe ermittelt sowie die Mittelwerte der Drücke nach dem ersten stationären Tag und die Mittelwerte der Blutdrücke am Ende des zweiten stationären Tages im Anschluss an die letzte Medikationsgabe.

Histogramme sollen nachfolgend für das Gewicht und das Alter die Häufigkeitsverteilung darstellen. Balkendiagramme beschreiben qualitativ das Merkmal „Früh- oder Reifgeborene“ und das Geschlecht „männlich/weiblich“. Das Balkendiagramm soll eine Übersicht über die verschiedenen Lokalisationen der Hämangiome verschaffen.

Es wurde der T-Test für zwei verbundene Stichproben verwendet. Die Stichproben waren die Blutdrücke vor und nach der letzten Gabe von Propranolol. Der Stichprobenumfang mit $n = 141$ ist robust gegen Abweichungen. Aus den Blutdruckprotokollen der Akten wurde aus den gemessenen Blutdrücken vor und nach der Propranololgabe der Mittelwert erstellt. Der Alpha-Fehler, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit, die Wahrscheinlichkeit sich fälschlicherweise für die Alternativhypothese zu entscheiden, obwohl die Nullhypothese richtig ist. Dieser wurde mit 5 % festgelegt, das heißt der p-Wert muss für einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Blutdrücke kleiner als Alpha sein, also kleiner 0,05. Die Nullhypothese lautet: Es gibt keinen Unterschied zwischen dem Blutdruck vor und dem nach Gabe von Propranolol. Die Alternativhypothese besagt

dann, dass es einen Unterschied gibt zwischen den Mittelwerten der Blutdrücke. Der Beta-Fehler wiederum beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die Alternativhypothese richtig ist, aber man sich aufgrund des Ergebnisses für die Nullhypothese entschieden hat. Bei einem Stichprobenumfang von 141 ist dieser als gering anzusehen.

Cramers V ist ein Kontingenzkoeffizient, der immer zwischen 0 und 1 liegt. Es handelt sich um eine Maßzahl für die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei nominalskalierten Variablen. In diesem Fall um den Zusammenhang zwischen X (Früh-/Reifgeborene) und Y (Nebenwirkungen). Für die Berechnung des Cramers V wird der Phi-Koeffizient benötigt. Der Phi-Koeffizient bezeichnet den Zusammenhang zweier dichotomer Merkmale (Merkmale, die nur je zwei Ausprägungen annehmen können). Phi wird also nur bei 2 x 2-Tabellen berechnet, das heißt, wenn der Zusammenhang zwischen genau zwei Merkmalen (Reif-/Frühgeborene) mit jeweils genau 2 Ausprägungen (Nebenwirkung: Ja/Nein) berechnet wird. Bei einer 2 x 2-Tabelle kann man Cramers V mit Phi als Maßzahl verwenden.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Statistik

In den folgenden Abschnitten soll die Stichprobe detaillierter vorgestellt werden anhand der Geschlechtsverteilung, Gewichtsverteilung, Altersverteilung, Früh- und Reifgeborenen Verteilung, Lokalisation des IH, Häufigkeit der Nebenwirkungen, Häufigkeit und Ausprägung der kardialen Vorerkrankungen.

6.1.1 Alter

Die Altersverteilung während der stationären Propranolol Therapie wird im folgenden Histogramm dargestellt. Das durchschnittliche Alter betrug 21,2 Wochen, der jüngste Patient war eine Woche alt, der älteste war 122 Wochen (29 Monate) alt.

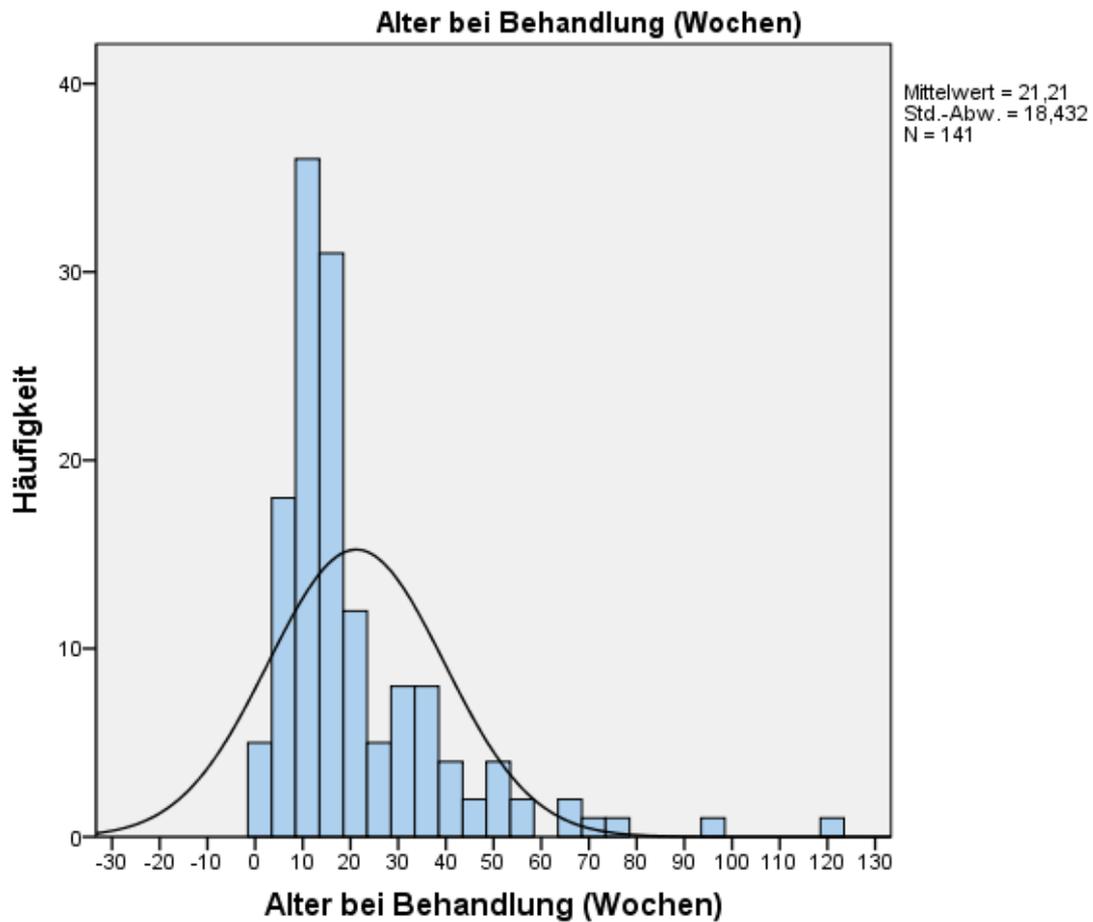


Abbildung 3: Alter bei Behandlung

6.1.2 Gewicht

Die Gewichtsverteilung wird in der nachfolgenden Tabelle analysiert. Die 141 Kinder und Säuglinge waren durchschnittlich 6,4 kg schwer. Der schwerste Patient wog 20 kg und der leichteste 2 kg.

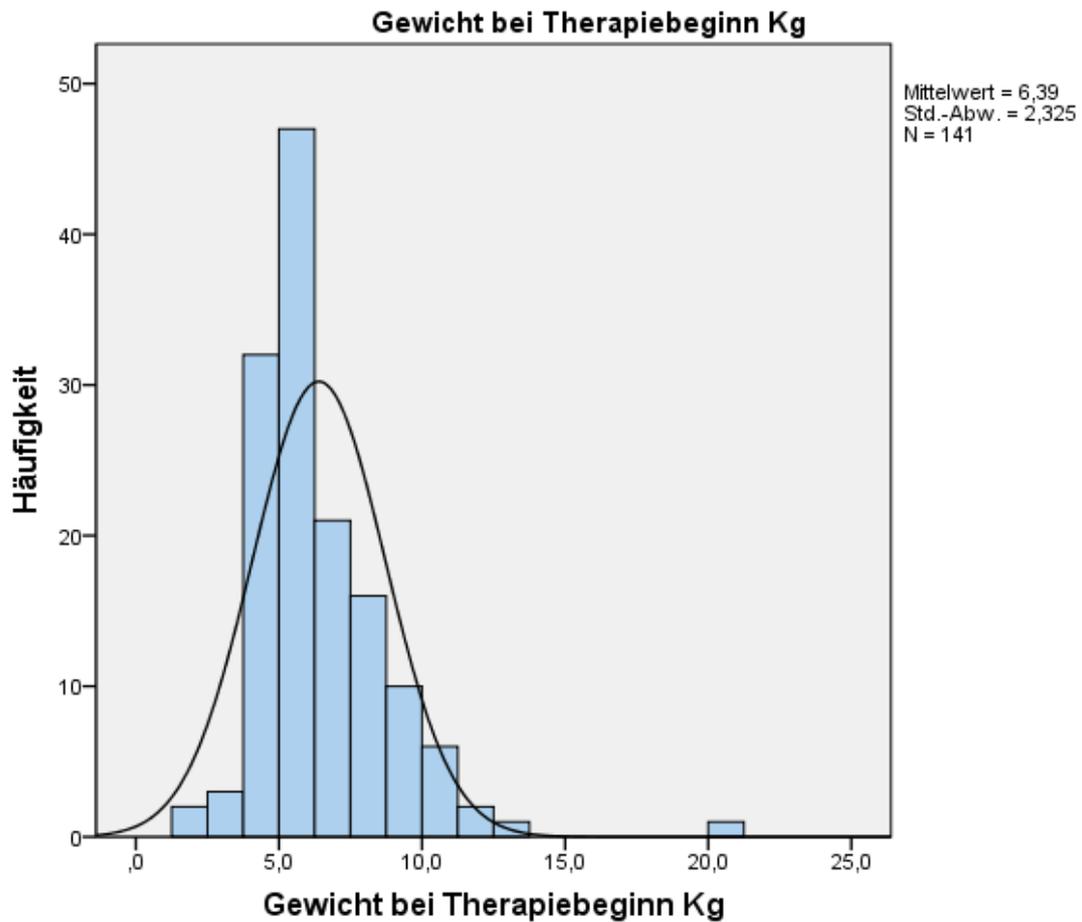


Abbildung 4:Gewichtsverteilung

6.1.3 Geschlecht

Es gab 39 männliche Patienten (27,7 %) und 102 weibliche Patienten (72,3 %). Es gibt mehr weibliche Säuglinge mit einem IH als männliche.

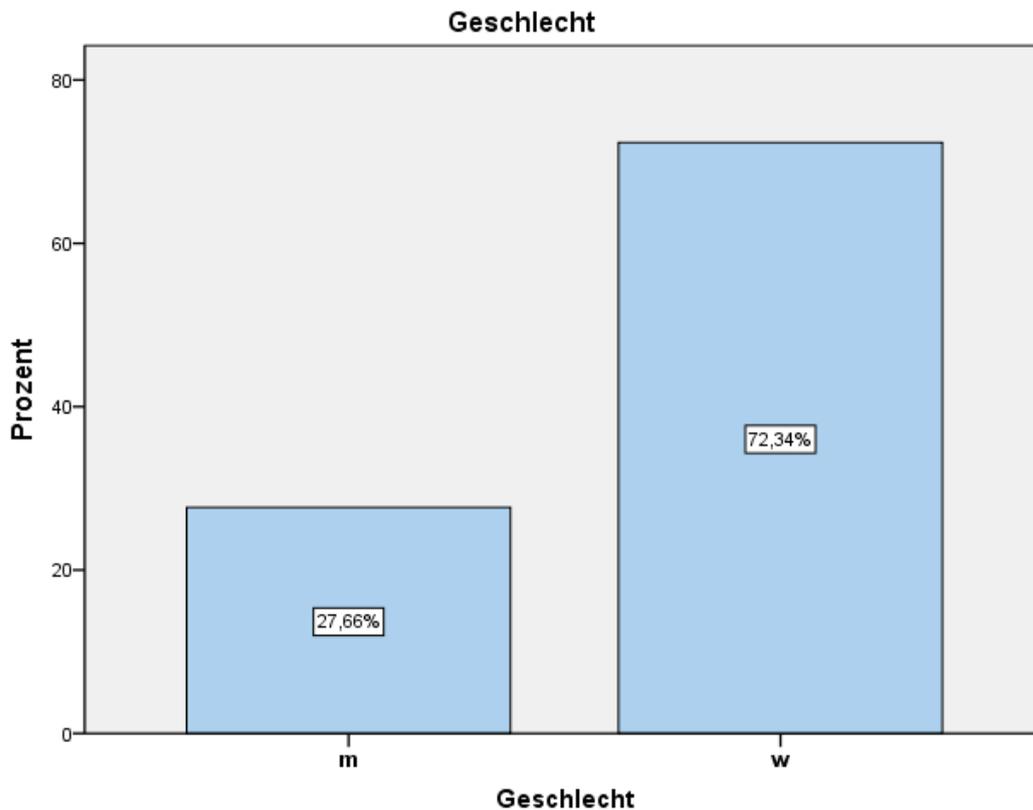


Abbildung 5: Geschlechterverteilung

6.1.4 Früh- und Reifgeborene Säuglinge

Die Stichprobe enthielt 30 (21,3%) Frühchen und 111 (78,2%) reifgeborene Säuglinge. Es gab deutlich weniger früh geborene Kinder, obwohl IH häufiger bei frühgeborenen Säuglingen auftreten als bei reifgeborenen Säuglingen, aber in Deutschland ist die Rate an reifgeborenen Säuglingen deutlich höher als an frühgeborenen (55).

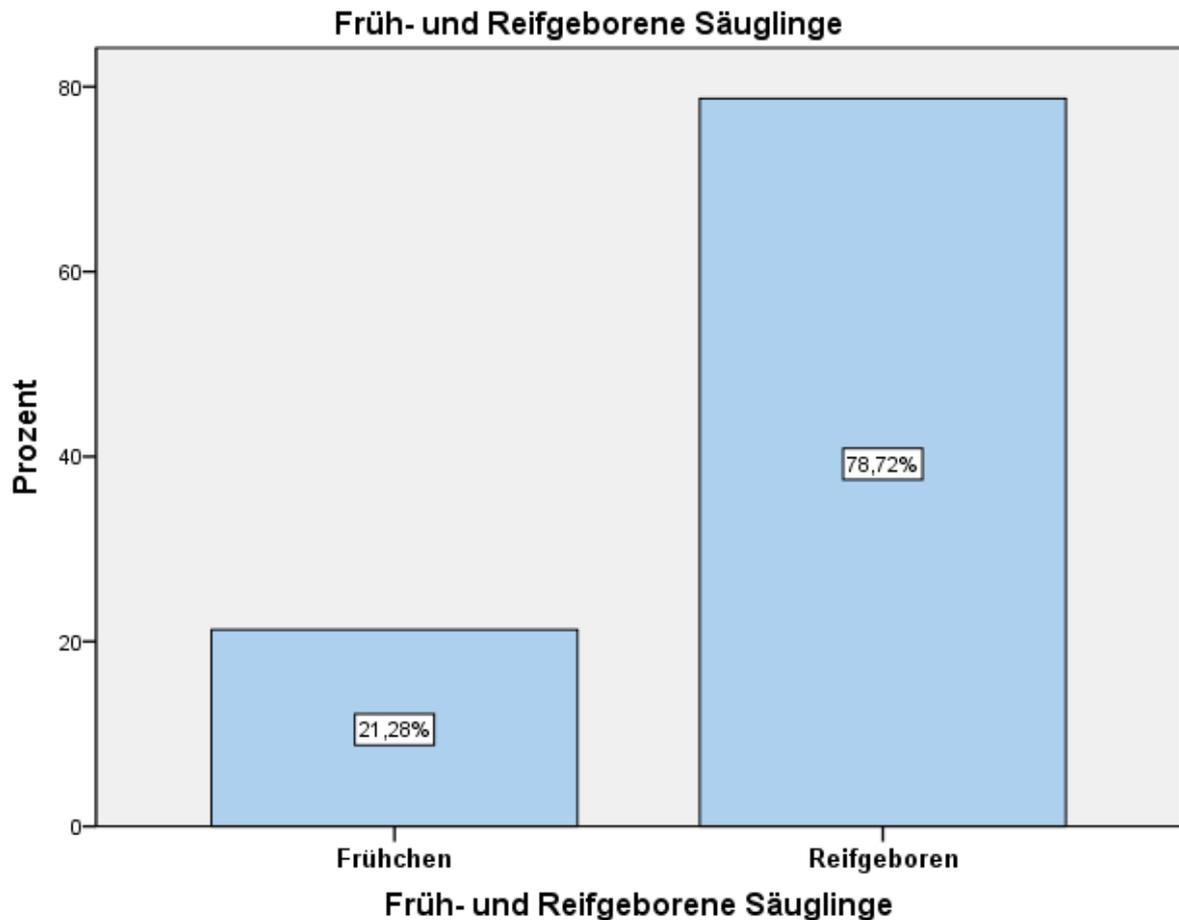


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung Früh- und Reifgeborenen Säuglinge

6.1.5 Häufigkeit und Verteilung der Nebenwirkungen bei Früh- und Reifgeborenen Säuglingen

Insgesamt traten 5,7 % (8 von 141) NW auf. Bei den beiden Gruppen, also bei früh- und reifgeborenen Säuglingen war die Inzidenz nahezu gleich, es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den Reifgeborenen traten bei 6 von 111 (5,4%) Säuglingen NW auf und bei den Frühgeborenen zeigten 2 von 30 NW (6,7%). Zu den Nebenwirkungen zählten Blutdruckabfall, Bronchitis und bronchiale Hyperreaktivität, nicht-symptomatische Bradykardie und Schlafstörungen.

Tabelle 4: Häufigkeit von NW bei Früh- und Reifgeborenen Säuglingen

		Nebenwirkung		Gesamt
		keine NW	NW	
Früh/reifgeborenes	früh	93,3 %	6,7 %	100,0 %
	reif	94,6 %	5,4 %	100,0 %
Gesamt		94,3 %	5,7 %	100,0 %

In der Abbildung 7 wird das Auftreten von NW in Bezug zum Alter der Patienten gesetzt. Der jüngste Säugling war 6 Wochen alt beim Auftreten der NW und der älteste 30 Wochen. Es gab 5 Säuglinge, die jünger als 5 Wochen waren, keines dieser Kinder zeigte eine NW. Das Medikament ist erst ab einem Alter von 5 Wochen zugelassen (54).

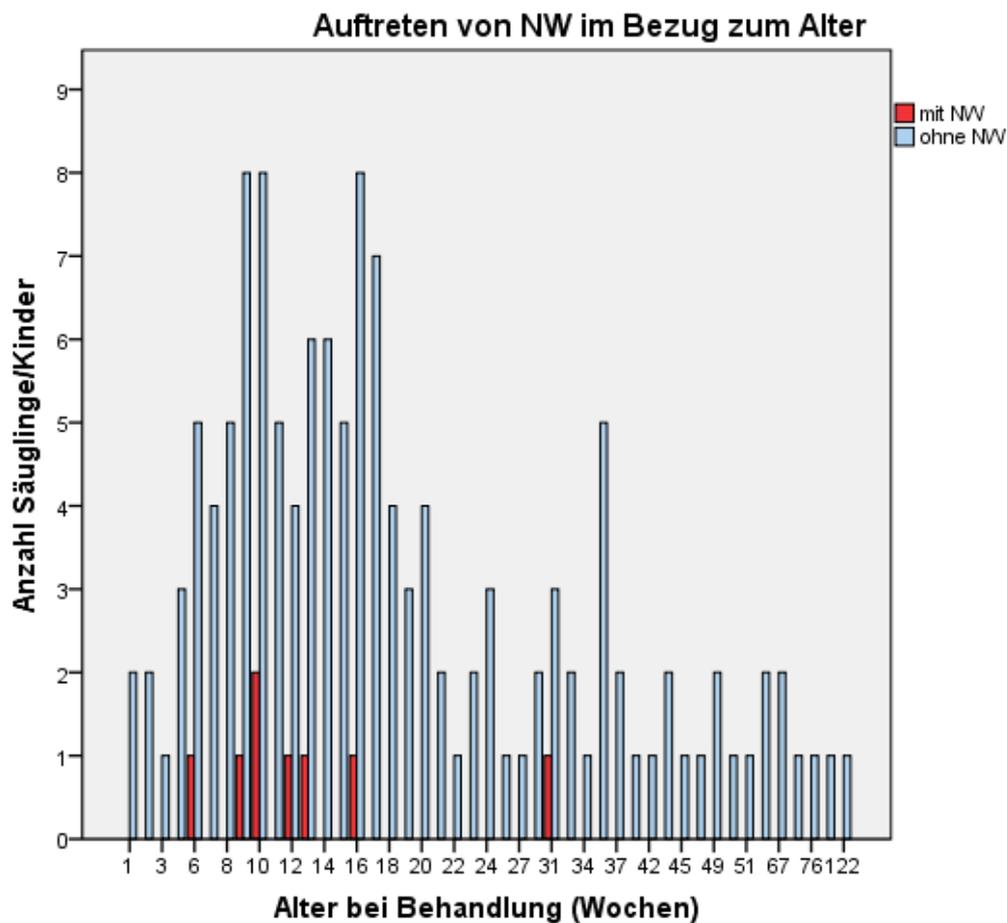


Abbildung 7: Auftreten von NW im Bezug zum Alter

6.1.6 Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen der Hämangiome

Das Balkendiagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsorte des IH in dieser Stichprobe von 141 Patienten in einem Zeitraum von sieben Jahren. Das Gesicht, unter Ausschluss von Auge, Nase, Stirn, Lippe, stellte mit 26,2 % die häufigste Lokalisation des IH da. Am wenigsten war die Leber mit 1,4 % betroffen. Am zweithäufigsten trat das multiple IH auf. Multipel ist definiert, wenn das IH mehr als drei Ausprägungsorte hat.

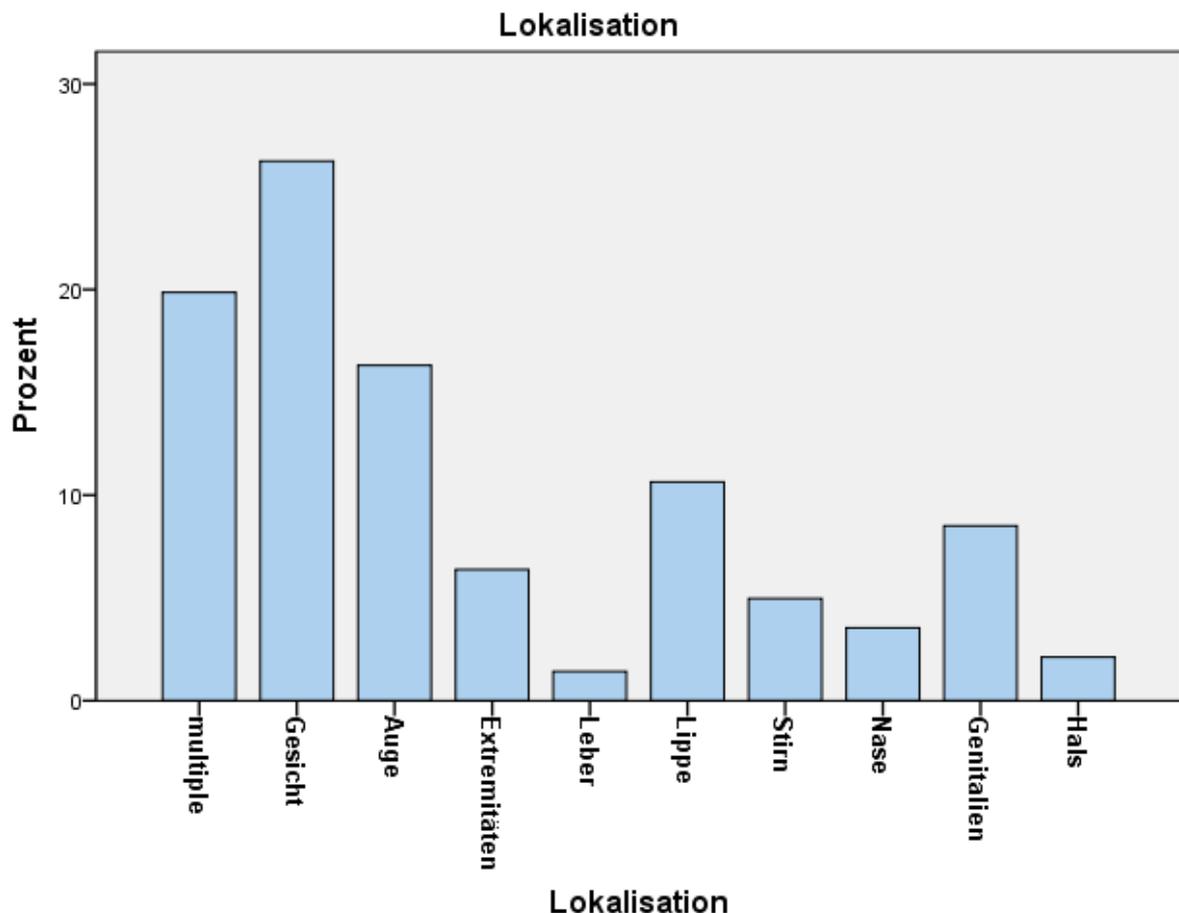


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Hämangiome

6.1.7 Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen der Patienten

Bei den Vorerkrankungen präsentierte sich mit 42,6 % am häufigsten das Bild eines PFO (60 von 141 Säuglingen), das jedoch asymptomatisch war und keiner Behandlung bedurfte. 37,6 % der Kinder hatten keine Vorerkrankungen

beziehungsweise keine kardiologischen Auffälligkeiten. Die Mehrheit der Kinder mit 62,4 % (88 von 141) hatte eine kardiovaskuläre Vorerkrankung, von denen jedoch keine akut zum Zeitpunkt der Therapie behandlungsbedürftig war. Im weiteren Verlauf bestand aber bei einigen Säuglingen eine Empfehlung zur Kontrolluntersuchung auch ohne Symptome.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen der Patienten

	Häufigkeit	Prozent
Gültig keine	53	37,6
PFO	60	42,6
RSB	2	1,4
EKG-Auffälligkeit	1	0,7
PDA	5	3,5
ASD II	2	1,4
PFO + RSB	3	2,1
PFO + arterielle Hypotonie	1	0,7
PFO + VSD	1	0,7
PFO + EKG-Auffälligkeit	2	1,4
PFO + LVHT	1	0,7
ASD + PFO	4	2,8
VSD + EKG-Auffälligkeit	1	0,7
ASD + PFO	1	0,7
PFO + Arrhythmie	1	0,7
PFO + LPA-Stenose	1	0,7
PFO + LPA-Stenose + leichtgradige Klappeninsuffizienz	2	1,4
Gesamt	141	100,0

6.1.8 Diastolische und systolische Blutdrücke vor, während und nach der Therapie

Die Tabellen 6 und 7 demonstrieren die gemittelten Blutdruck-Werte im stationären Verlauf. Der systolische und der diastolische Wert werden getrennt aufgezeigt. Der niedrigste Blutdruck wurde vor der Medikamentengabe gemessen mit 45/26 mmHg. Der niedrigste Blutdruck nach Propranololgabe lag am ersten stationären Tag bei 57/28 mmHg und nach der letzten Gabe am zweiten stationären Tag zeigte sich ein

unterster Wert von 56/28 mmHg. Der Blutdruck wurde durchschnittlich um 6,18 mmHg systolisch und 3,86 mmHg diastolisch gesenkt im Vergleich zum Blutdruck vor der Medikamentengabe mit dem Blutdruck nach der Betablocker-Aufdosierung. Der Blutdruck-Unterschied ist vor der Medikamenten Gabe und nach dem zweiten stationären Tag signifikant, nicht aber zwischen dem ersten und zweiten stationären Tag. Der diastolische Blutdruck steigt zwar am zweiten im Vergleich zum ersten stationären Tag, aber eine Signifikanz wurde nicht erhoben.

Tabelle 6: Syst. Blutdruckwerte während der stationären Therapie Einleitung

		Statistiken		
		Syst. vor Gabe	Syst. RR nach 1. Stat. Tag	Syst .RR nach 2. Stat. Tag
N	Gültig	141	141	141
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		96,74	91,75	90,56
Median		97,00	90,00	89,00
Minimum		45	57	56
Maximum		128	144	140

Tabelle 7: Diast. Blutdruckwerte während der stationären Therapie Einleitung

		Statistiken		
		Dias. RR vor Gabe	Dias. RR nach 1. Tag	Dias. RR nach 2. Tag
N	Gültig	141	141	141
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		58,52	51,39	54,66
Median		57,00	48,00	52,00
Minimum		26	28	28
Maximum		95	100	116

6.2 Analytische Statistiken

Die analytische Statistik soll die unter 4 dargelegten Forschungsfragen beantworten.

6.2.1 Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Nebenwirkungen nach und während der Propranolol Therapie

Die Kreuztabellen zeigen das Verhältnis zwischen NW nach Propranolol Therapie und kardiovaskulären Vorerkrankungen. Bei 50 von 53 Kindern (94,3 %), die keine kardiovaskulären Vorerkrankung hatten, traten auch keine NW auf, nur bei 3 von 53 Kindern (5,7 %) zeigten sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Ähnlich verhält es sich mit den Kindern mit allgemeinen Vorerkrankung: Bei 83 von 88 Kindern (94,3 %) kam es nicht zu NW, aber bei 5 der 88 Kindern (5,7 %) traten NW auf. Durch die Berechnung von Cramers V, in Tabelle 9 dargestellt, wird deutlich, dass es keinen gerichteten Zusammenhang in diesem Kollektiv zwischen kardiologischen Vorerkrankungen und Nebenwirkungen gab.

Tabelle 8:Kardiovaskuläre VE im Bezug zum Auftreten von NW

Anzahl		NW_ ja_nein		Gesamt
		keine NW	NW	
KardioVE_ ja_nein	keine VE	50	3	53
	VE	83	5	88
Gesamt		133	8	141

Tabelle 9:Cramers V Berechnung für Zusammenhang kardiovaskuläre VE und NW

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,000	,996
	Cramers V	,000	,996
Anzahl der gültigen Fälle		141	

6.2.2 Signifikanz des Blutdruckabfalls nach Propranolol Therapie

Der Blutdruck sank statistisch signifikant nach Propranolol Gabe vor dem ersten stationären Tag und nach dem zweiten stationären Tag mit $p = 0,001$ ($N = 141$) für den systolischen Blutdruck und mit $p=0,026$ für den diastolischen Blutdruck (Tab. 10). Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Zwischen dem ersten

stationären Tag und dem zweiten stationären Tag ist die Senkung nicht statistisch signifikant. Der diastolische Blutdruck stieg sogar am 2. stationären Tag an, jedoch ohne Signifikanz. Es wurde nicht zwischen Früh- und Reifgeborenen unterschieden oder danach, ob die Kinder angeborene kardiale Erkrankungen hatten. Die Nullhypothese kann verworfen werden und man muss annehmen, dass die Alternativhypothese, die besagt, dass es einen Unterschied zwischen den Blutdruck vor und nach Therapie gibt, die Realität abbildet.

In Tabelle 11 werden die Korrelationen für den t-Test angegeben. Die Messwertreihen korrelieren positiv miteinander, was für eine gute Teststärke spricht, d.h., die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich vorhandene Unterschiede signifikant werden, ist hoch. Zur Berechnung der Effektstärke bei abhängigen (gepaarten) t-Tests wurde in der vorliegenden Arbeit die Effektstärke „d“ von Cohen (1988) verwendet. Sie dient zur Abschätzung der praktischen Relevanz beziehungsweise zur Einschätzung der praktischen Bedeutsamkeit eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Zur Berechnung benötigt man das Ergebnis des t-Tests (t), die Korrelation (r) zwischen beiden Variablen und die Größe der beiden in diesem Fall abhängigen Gruppen (N). Die Berechnung der Effektstärke Cohens d für abhängige Stichproben erfolgt sodann nach Borenstein (46):

$$d = \frac{M_{Diff}}{SD_{Diff}} \cdot \sqrt{2 \cdot (1 - r)} = t \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (1 - r)}{N}}$$

Die Effektstärke d nach Cohen liegt in dieser Stichprobe bei 0,419 und entspricht damit einem mittleren Effekt.

Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Paaren 1 Syst. RR vor Gabe – Syst. nach 2 stat. Tag	6,184	18,718	1,576	3,068	9,301	3,923	140	,000
Paaren 2 Diast. vor Gabe – Diast. Nach 2.stat. Tag	3,858	20,293	1,709	,479	7,237	2,258	140	,026

Tabelle 11: Korrelation bei gepaarten Stichproben

	N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 1 Syst. RR vor Gabe – Syst. nach 2 stat. Tag	141	,197	,019
Paaren 2 Diast. vor Gabe – Diast. Nach 2.stat. Tag	141	,164	,052

6.2.3 Zusammenhang zwischen früh- und reifgeborenen Säuglingen und Nebenwirkungen, Cramers V

Cramers V wurde hier erneut berechnet, um den möglichen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und NW zu untersuchen. Schon in der Kreuztabelle 4 im Abschnitt 6.1.5. wurde gezeigt, dass das Auftreten von NW in absoluten Zahlen in beiden Gruppen ähnlich häufig ist und somit nicht signifikant.

Tabelle 12: Cramers V Berechnung für Zusammenhang NW und Frühgeburtlichkeit

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß Phi	-,022	,791
Cramers V	,022	,791
Anzahl der gültigen Fälle	141	

Zusammenfassend lässt sich zeigen, dass der Blutdruck nach der Propranolol Gabe statistisch signifikant um durchschnittliche um 6,18 mmHg systolisch und 3,86 mmHg diastolisch gesenkt wurde, und zwar bereits mit einer Dosis von 1mg/kg/KG. Zwischen dem ersten und zweiten stationären Tag, also nach Dosissteigerung (2mg/kg/KG), zeigte sich kein signifikanter Blutdruck Abfall im Vergleich zum Vortag. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf und es zeigte sich kein Unterschied zwischen den frühgeborenen- und reifgeborenen Säuglingen sowie zwischen kardial vorerkrankten und gesunden Säuglingen, was die Häufigkeit der aufgetretenen NW betrifft.

7 Diskussion

7.1 Der Einfluss von Propranolol auf den Blutdruck

Die Blutdrücke der Säuglinge nach Propranololgabe sind signifikant niedriger. Absolut wurde der Mittelwert aller Blutdrücke systolisch um 6,18 mmHg ($p = 0,001$) und diastolisch um 3,86 mmHg (mit $p=0,026$) gesenkt im Zeitraum vor der ersten Gabe und nach der letzten Gabe Propranolol.

Die Effektstärke nach Cohen bekräftigt die praktische Bedeutsamkeit der Signifikanz. Jedoch zeigte keines der Kinder Symptome, auch bei sehr niedrigen Werten von beispielsweise systolisch 65 mmHg, was 10 mmHg unter dem Referenz-Blutdruckwert des Herstellers (Fabre Dermo-Kosmetik GmbH) liegt. Erwähnenswert ist auch, dass der niedrigste systolisch gemessene Blutdruck (45 mmHG) bei einem der Säuglinge bereits vor Propranolol Gabe gemessen werden konnte. Um Propranolol, nach Herstellerangaben verabreichen zu können (siehe Tabelle 3), bedarf es mindestens eines syst. Druckes von 65mmHG. Ursächlich könnte ein falsch niedrig gemessen Blutdruck sein oder dass der Säugling ein Ausreißer bezüglich der normativen Werte dieser Altersgruppen ist. Der Säugling zeigte keine Symptome, obwohl ein Blutdruck von 20 mmHg unter dem Referenzwert gemessener wurde. Der Haupteffekt der Blutdrucksenkung findet sich bei Propranolol bereits nach der ersten Gabe. Eine weitere Steigerung der Dosis führt nur zu einem unwesentlichen weiteren Abfallen des Blutdrucks.

Zu ähnlichen Ergebnissen und Daten kam unter anderem die Studie von Meike Hengst, „Blood Pressure Monitoring During the Induction and Maintenance Period of Propranolol Therapy for Complicated Infantile Hemangiomas: A Prospective Study of

109 Infants“ (47). Dort wurde bei gesunden, reif geborenen Säuglingen Propranolol (2 mg/kg/KG/Tag) auf drei Dosen aufgeteilt und innerhalb von drei stationären Tagen hochdosiert.

Der mittlere systolische RR verringerte sich signifikant von Tag 1 ($97,8 \pm 16,3$ mmHg) bis Tag 2 ($90,5 \pm 11,7$ mmHg) und der Rückgang des Blutdrucks wurde nicht mit klinischen Symptomen in Verbindung gebracht. Im Unterschied zu der hier gesund, ohne kongenitale Herzfehler und ohne Frühgeburten. Auch die Studie von Liu, L. S. (49) oder eine große Metaanalyse von Marqueling (43) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die Ergebnisse in dieser Studie.

In der Metaanalyse von Marqueling wurden die Ergebnisse von 1246 Patienten vorgestellt und nur 0,4 % der Säuglinge (5 Säuglinge) zeigten sich symptomatisch und 3 % (39 Säuglinge) waren hypoton ohne Symptome. Die 5 Säuglinge, die als symptomatisch beschrieben wurden, präsentierten sich mit einer Lethargie, eine vitale Gefährdung bestand zu keiner Zeit.

In keiner dieser Studien wurden über die stationäre Aufdosierung hinaus hypotone RR-Aufzeichnungen oder symptomatische Hypotonien gemeldet. Dies könnte auch an der Tatsache liegen, dass die poststationären Kontrollintervalle sehr groß gewählt worden waren und dass sich mit zunehmendem Alter die körpereigene Blutdruckregulation verbessert (mit zunehmender Herzgröße). Hengst empfiehlt in ihrem Paper sogar keine Überwachung des Blutdrucks während der weiteren Gaben der Erhaltungsdosen (47).

Zusammenfassend lässt sich nach Betrachtung der Daten feststellen, dass bei gesunden Säuglingen die stationäre Blutdrucküberwachung während der Induktionsphase von Propranolol nicht zwingend indiziert ist, da die durch Betablocker induzierte Blutdruckabsenkung symptomlos und milde verläuft und bisher von keinem lebensbedrohlichen Verlauf einer Betablocker induzierten Hypotonie berichtet wurde, bei gewichtsadaptierter Dosierung und langsamer Aufdosierung. Dies gilt nur für gesunde Kinder ohne Vorerkrankungen und nicht für Risikopatienten. Eine Empfehlung via Leitlinie, welche die Risikopatienten klar definiert, ist zwingend notwendig, um unnötige, teure und Ressourcenverbrauchende Diagnostik zu reduzieren.

Man sollte auch in Betracht ziehen, die Initiierung mit Propranolol in einem ambulanten Setting durchzuführen. Beispielsweise kommen die Kinder am Morgen

mit den Eltern und bekommen ihre Dosis von 1 mg/kg/KG/Tag auf drei Gaben verteilt mit regelmäßiger Blutdruck-, Blutzucker- und Puls-Überwachung. Am Abend, circa vier Stunden nach der letzten Gabe, werden die Kinder mit ihren nun geschulten Eltern wieder nach Hause geschickt, wenn keine schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen auftraten. Die zweite Dosis mit der Steigerung könnte ein oder zwei Tage später auf dieselbe Weise, also ambulant, durchgeführt werden. Eine andere Möglichkeit wäre, die Aufdosierung in so kleinen Schritten zu gestalten, dass kein Krankenhausaufenthalt mehr notwendig ist, außer bei Auftreten von NW oder bei vorbestehenden Risikofaktoren – also ein Einschleichen der Therapie vorzunehmen, angelehnt an das Ausschleichen von beispielsweise Glukokortikoiden. Es gibt bereits Studien beispielsweise in den USA und Kanada, welche die Sicherheit der ambulanten Therapie des IH mit Propranolol sowie die Konzepte dazu untersucht haben (44, 45).

7.1.1 Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Nebenwirkungen während der Propranololtherapie

Die Kreuztabellen 8 und 9 zeigen das Verhältnis zwischen Nebenwirkungen während der Propranolol Therapie und kardiovaskulären Vorerkrankungen. Es wird deutlich, dass es keinen gerichteten Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Vorerkrankungen und den NW während der Propranolol Therapie gibt. Auch der Kontingenzkoeffizient Cramers V mit einem Wert von 0,996 bestätigt dies. Cramers V liegt immer zwischen 0 und 1 liegt, das heißt bei 0 gibt es keinen Zusammenhang und bei 1 einen starken Zusammenhang, jedoch kann keine Aussage über die Art und Weise des Zusammenhangs getroffen werden. Das Verhältnis von Kindern mit Vorerkrankungen ohne NW und von Kindern mit Vorerkrankungen mit NW und vice versa ist gleich. Mit 94,3 % ist der Anteil mit Kindern ohne NW, die kardiovaskuläre Vorerkrankungen haben, genauso hoch wie bei gesunden Kindern. Insgesamt sind die NW nach einer Propranololbehandlung mit 8 Kindern von 141 als selten anzusehen. Vor allem aber sind die beschriebenen NW auch als milde zu betrachten. Die genaue Beschaffenheit der einzelnen NW wurde nicht statistisch ausgewertet, aber es handelte sich um keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie bereits im Kapitel 3.4 erläutert. Dennoch musste bei 6 von 141 Kindern (4,3 %) die Aufdosierung temporär gestoppt werden und Propranolol wurde entweder einen Tag

später oder eine Woche später maximal aufdosiert, auf 2 mg/kg/KG/Tag. Bei drei von sechs Kindern geschah dies aufgrund von milden Blutdrucksenkungen ohne Symptomatik und bei einem anderen Kind aufgrund einer Bronchitis mit einer Episode eines Bronchospasmus bei starkem Husten ohne Sättigungsabfälle. Zwei Kinder wiesen intermittierende Bradykardien auf, diese waren allerdings symptomlos. Da die Daten retrospektive gewonnen worden sind, lässt sich nicht genau feststellen, wie schwerwiegend die o.g. NW waren und ob eine Unterbrechung der Therapie unvermeidlich war, oder ob man z.B. auf Drängen der Eltern hin eine Pause gemacht hat. Das Medikament wurde offiziell erst 2014 zugelassen, aber die Daten stammen teilweise auch aus Jahren vor der Zulassung (ab 2009). Wahrscheinlich war man vor der Zulassung beim „Off-Label-Use“ noch zurückhaltender und vorsichtiger mit der Aufdosierung.

Insgesamt waren 88 (62,4%) der behandelten Kinder vorab kardiovaskulär erkrankt beziehungsweise zeigten Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen, aber es traten keine lebensbedrohlichen NW auf.

Die Sicherheit der Propranololtherapie wurde erst kürzlich in einer systemischen Übersichtsarbeit von Cochrane Library (ein renommiertes Informationsportal für Ärzte, Patienten und Wissenschaftler) bestätigt. Jedoch wurde bemängelt, dass die meisten Studienergebnisse auf mäßigen bis sehr minderwertigen wissenschaftlichen Nachweisen basieren. Die Aussagekraft der Studien der Cochrane-Analyse ist durch kleine Stichprobengrößen und das Risiko einer Verzerrung in einigen Bereichen begrenzt. Zukünftige Studien sollten randomisiert kontrolliert und doppelblind aufgestellt sein, um aussagekräftige Ergebnisse abzuleiten (49).

Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Vorerkrankungen der Kinder nicht lebensbedrohlich waren und es sich hauptsächlich um angeborene Herzfehler handelte oder um unspezifische EKG-Auffälligkeiten, die keine Indikation zur Behandlung darstellten. Alle diese Diagnosen wurden durch den Kardiologen, der die Voruntersuchung vor Propranololgabe durchgeführt hat, gestellt. Es sollte vor allem gezeigt werden, dass eine zeit- und kostenintensive kardiologische Untersuchung, die nur ein Facharzt der Kinderkardiologie durchführen kann, nicht zwingend indiziert ist vor Therapiebeginn, vor allem nicht, wenn kein Anhalt für eine Pathologie bei den Kindern oder Säuglingen besteht. Die Kinder, die einen angeborenen, aber nicht behandlungsbedürftigen Herzfehler hatten, zeigten genauso viele NW wie die gesunden Kinder in der Universitätsklinik in Mainz in der pädiatrischen Chirurgie.

Man kann daraus den Schluss ziehen, dass man nur die Kinder kardiologisch voruntersucht, die eine positive Familienanamnese haben oder Symptome in der Vergangenheit gezeigt haben, die auf eine Pathologie hindeuten. Natürlich hat diese retrospektive Studie nur begrenzte Gültigkeit, aber sie soll hervorheben, wie gut in der Uniklinik Mainz in der Vergangenheit die Sicherheit der Propranololtherapie war und dass die Voruntersuchungen reduziert werden könnten, beziehungsweise auf bestimmte Patienten begrenzt werden könnten. Gerade das kardiologische Konsil ist bei ansonsten unauffälligen Kindern nicht indiziert, ebenso wie ein Kontroll-EKG vor Entlassung. Nur Kinder, bei denen NW aufgetreten sind, sollten ein Kontroll-EKG vor Entlassung erhalten und je nach Ausmaß der NW auch ein kardiologisches Konsil. Auch die Literatur und die anderen Studienergebnisse stützen dieses Vorgehen.

Ein Anfang wäre in der Universitätsklinik in Mainz damit gemacht, nur auffälligen Kindern eine Echokardiographie zukommen zu lassen und den Rest des Therapiealgorithmus unverändert zu belassen. Einige Experten haben sogar konkrete Kriterien zusammengestellt, die ein Säugling erfüllen muss, um eine stationäre Aufdosierung rechtfertigen zu können. Ohne Anhalt für eine Pathologie wird eine stationäre Aufdosierung nicht empfohlen. Im Abstract von Hoeger P., „Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group“, stellen folgende Kriterien eine Indikation zur stationären Einleitung und zur regelmäßigen Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Blutzuckers dar (17):

- Ein Alter von ≤ 2 Monaten (alterskorrigiert)
- Frühgeborene und Säuglinge, die weniger als 3,5 kg wiegen
- Säuglinge mit unmittelbar lebensbedrohlichen (z. B. subglottischem) Hämangiom
- Signifikante Komorbidität des kardiovaskulären Systems, des Atmungssystems oder des Stoffwechsels
- Vorliegen des PHACE-Syndroms
- Inadäquate soziale Unterstützung der Kinder

Auf den letzten Punkt, welcher das soziale Umfeld der Säuglinge benennt, soll nachfolgend genauer eingegangen werden, da dieser nicht in den Mainzer kinderchirurgischen Therapiealgorithmus miteinbezogen ist. Dies ist ein sehr wichtiger Aspekt, vornehmlich weil der größte Teil der Therapie im häuslichen Umfeld

weitergeführt wird. Es wird viele Eltern geben, die aufgrund diverser Gründe, wie z. B. Stress, Zeitdruck, mangelnde Kooperationsfähigkeit und Adhärenz die Verfahrensanweisungen zur Propranololgabe nicht richtig befolgen. Ebenfalls ist Hengst der Meinung, dass ein inadäquates soziales Umfeld ein Risikofaktor ist und eine Indikation für eine stationäre Aufdosierung darstellt (47). Trotzdem gibt es keine Berichte von lebensbedrohlichen NW im häuslichen Umfeld. Die Eltern tragen die Hauptverantwortung für die Verabreichung und besitzen meist keine medizinische Erfahrung oder Schulung. Dies erscheint im Vergleich zu der aufwendigen Initiierung der Therapie stationär nicht verhältnismäßig. Hengst bemängelt sogar den die engmaschigen Vitalparameter-Kontrolle (47) und ist der Meinung, dass in den meisten Fällen die Propranololeinleitung ambulant vorgenommen werden kann, wenn die Dosis-Eskalation noch kleinschrittiger stattfindet und die Eltern gewissenhaft und sorgfältig aufgeklärt worden sind.

7.1.2 Der Zusammenhang zwischen Frühgeburt, Reifgeburt und Nebenwirkungen

Die Analyse mittels Cramers V hat gezeigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen NW und Reif- oder Frühgeburtlichkeit gibt und auch die absoluten Zahlen legen dies nahe, da bei früh geborenen Säuglingen relativ genauso viele NW wie bei reif geborenen aufgetreten sind. Damit soll hervorgehoben werden, dass früh geborene Kinder nicht häufiger zu NW neigen als reif geborene Kinder, vor allem da die Inzidenz für Hämangiome bei Frühgeborenen höher ist als bei Reifgeborenen. Ein früh geborener Säugling der Studie war genau 5 Wochen alt zum Zeitpunkt der Behandlung, bei korrigiertem Alter, und zeigte keine NW während des stationären Aufenthaltes. Zugelassen ist Propranolol ab der fünften Woche (alterskorrigiert). Das korrigierte Alter wird errechnet, indem man die Anzahl der Wochen, die das Kind zu früh geboren wurde, vom tatsächlichen Alter abzieht.

Auch gab es 5 reif geborene Säuglinge, die jünger als 5 Wochen waren und für die das Medikament aufgrund des Alters nicht zugelassen war (54). Keines der Kinder zeigte eine NW, der jüngste Säugling war eine Woche alt. Der leichteste Säugling war 2 kg schwer und hatte keine NW.

Den Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen zu ziehen, war interessant, da Frühchen anfälliger für Komplikationen sein können und in der Literatur als Risikogruppe gelten, was sich nicht in unseren Daten und auch nicht in anderen Studien in Bezug auf die Propranololtherapie widerspiegelte.

Unsere Ergebnisse wurde z. B. durch die Studie von Erbay A. „Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants“ bestätigt. Erbay untersuchte bei Frühgeborenen und Säuglingen mit sehr geringem Geburtsgewicht die NW und das Ansprechen der Therapie. Keiner der Patienten musste wegen unerwünschter Wirkungen die Behandlung abbrechen. Während der Behandlung mit Propranolol war die Gewichtszunahme bei allen Patienten normal und die Regression des Hämangioms war bei allen erfolgreich. Der jüngste Patient war ein früh geborenes Kind, bei Behandlung 5 Wochen (alters korrigiert) und wog 1,5 kg. Keiner der 16 Patienten zeigte vital bedrohende und schwere NW (50).

Die Effekte von Betablockern beziehungsweise Propranolol werden zurzeit auch auf die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) untersucht. Propranolol soll vasoproliferative Netzhautprozesse modulieren und somit das Fortschreiten der ROP verringern oder sogar rückgängig machen. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Cochrane zeigte sich, dass es keinen Hinweis auf signifikante Auswirkungen von Betablockern auf die Morbidität oder Mortalität bei früh geborenen Säuglingen gibt (51).

Eine größere prospektive Studie von Ji Y. mit 51 Patienten (52), die auch Sicherheit und Effektivität der Propranololtherapie bei IH untersuchte, erzielte ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. Vor allem die Verträglichkeit von Propranolol bei Säuglingen, die jünger als 30 Tage alt waren, wurde untersucht. Es gab signifikante Abnahmen der mittleren Herzfrequenz und des Blutdrucks nach Beginn der Propranololtherapie ($p < 0,05$), jedoch ohne hämodynamisch relevante Störungen oder Symptome. Zwei Patienten mit einer Lungenentzündung in der Anamnese zeigten bronchiale Hyperaktivität während der Behandlung. Auch diese Studie belegt, dass Propranolol sogar bei Säuglingen im Alter von wenigen Tagen sicher und effektiv ist, jedoch auch, dass bei jungen Hochrisikopatienten eine engmaschige Überwachung zu empfehlen ist (52).

Grundsätzlich sollte in der hier untersuchten Abteilung der Kinderchirurgie in Mainz, die interne Risikostratifizierung überdacht werden. Eine Stratifizierung im

Allgemeinen dient dann dazu, Patienten aufgrund von Risikofaktoren dem für sie geeigneten Interventionsschema zuzuordnen. In Mainz erhalten alle Säuglinge, ob gesund oder vorerkrankt, ein kontinuierliches Monitoring während der stationären Therapieeinleitung.

7.2 Diskussion der Methodik und der Problematik der Studie

Das vorliegende retrospektive Studiendesign impliziert eine begrenzte Repräsentativität für die Allgemeinheit, aber die Ergebnisse sind auf die Arbeit der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Mainz übertragbar und anwendbar. Allgemein lässt sich sagen, dass Kausalzusammenhänge bei diesem Studiendesign nicht endgültig bewiesen werden können, dass die Ergebnisse aber Zusammenhänge nahelegen können.

In dieser Studie wurden die unerwünschten Nebenwirkungen aller Voraussicht nach unterschätzt, da die Fakten nur aus den Dokumentationen gewonnen werden konnten. Wohlmöglich wurde nicht der gesamte Umfang beziehungsweise die tatsächliche Schwere der NW erfasst, wenn welche auftraten. Des Weiteren wurden möglicherweise störende Faktoren (Confounders) im ausgewerteten Datenmaterial unzureichend dokumentiert. Das Setting während der stationären Aufdosierung war nicht für Studienzwecke ausgelegt. Es ist unklar, wie exakt das Pflegepersonal und die Ärzte die Abläufe dokumentierten. Im normalen Klinikalltag muss man davon ausgehen, dass z. B. durch Notfälle nicht alle Verfahrensanleitungen genauestens befolgt werden und dass nicht alle Vorkommnisse dokumentiert werden.

Es wurden des Weiteren nur die NW erhoben, die während des stationären Aufenthaltes auftraten. Die NW, die gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt auftraten, z. B. im häuslichen Umfeld, wurden nicht berücksichtigt.

Es muss bemängelt werden, dass die Messungen der Blutdrücke nicht standardisiert durchgeführt wurden und dass in der Dokumentation nicht vermerkt war, ob sie mit einem elektronischen Blutdruckmessgerät vorgenommen wurden oder mit einem mechanischen Sphygmomanometer. Auch die exakten Uhrzeiten der Messungen sowie die Stunden oder Minuten nach Medikamentengabe konnten in den Blutdruckprotokollen der Pflegekräfte nicht immer exakt nachvollzogen werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Messungen nicht alle zum selben Zeitpunkt erfolgten

und dies könnte das Ergebnis verfälschen, beziehungsweise die Aussagekraft der verglichenen Blutdrücke mindern. Darüber hinaus war nicht bei jedem einzelnen Kind aus der Dokumentation ersichtlich, ob das Kind bei der Messung wach war oder geschlafen hat.

Allgemein sollte man bedenken, dass eine Blutdruckmessung bei Säuglingen im wachen Zustand nicht vollkommen valide sein kann, da sich die Kinder und Säuglinge ständig bewegen. Für das Erheben repräsentativer Werte braucht man eine invasive arterielle Blutdruckmessung. Auch ist die Stichprobe nicht zufällig gewählt, wie bei randomisiert kontrollierten Studien und daher könnte es auch zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein.

7.3 Zusammenfassung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Propranololgabe zur Behandlung von Hämangiomen in der Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Mainz sicher ist und wenige und nur leichte Nebenwirkungen aufweist. Eine statistisch nachweisbare aber klinisch irrelevante Blutdrucksenkung findet sich nach der ersten Dosis, die weiteren Dosissteigerungen führen zu keiner weiteren Blutdrucksenkung. Auch Kinder mit Vorerkrankungen und Frühgeburtlichkeit können ohne erhöhtes Risiko mit Propranolol behandelt werden. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit aktuellen Metaanalysen zu diesem Thema.

Die Ergebnisse dieser Studie legen außerdem nahe, dass eine stationäre Aufnahme für die Einleitung der Propranololtherapie, sowie eine vorherige kardiale Abklärung mittels Echokardiographie und EKG bei nicht symptomatischen, gesunden Säuglingen und Kindern nicht notwendig ist. Auch aus ethischer Sicht sollten nur das Notwendige an Diagnostik durchgeführt werden und kein „Rundum-Check-Up“ vor jeder Propranololtherapie. Eine Diagnostik sollte immer eine Konsequenz nach sich ziehen. Die Ergebnisse zeigen aber auch die Notwendigkeit einer Überarbeitung der Leitlinien sowie die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien zur ambulanten Propranololtherapie und dessen Sicherheitsprofil bei Säuglingen und Kindern. Wichtig ist, die Risikomerkmale der Kinder eindeutig vor Therapiebeginn zu definieren, die einer stationären und engmaschigen Kontrolle der Vitalparameter bedürfen, anstatt gesunde Kinder und Säuglinge durch aufwendige, zeitintensive und

teure Diagnostik und Überwachung zu leiten. Das verunsichert das Kind und die Eltern, soll aber auch nicht bedeuten, dass wenn ein Zweifel an der Verträglichkeit der Propranolol Therapie für ein Kind besteht, keine Diagnostik mehr durchgeführt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):97-103.
2. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138100. doi:10.1371
3. G. Kautz HC. Hämangiome: Diagnostik und Therapie im Bild und Text. 1 ed. Berlin: Springer; 1999;1-2 p.
4. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2018. ISSVA Classification For Vascular Anomalies. (zitiert am 28.05.2020) [online],05/2018, Available at: <<https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>>
5. Michael JS, Garrett AW. Hemangiomas: An Overview. *Clinical Pediatrics.* 2007;46(3):206-21.
6. De Jong S, Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res.* 2016;308(4):219-27.
7. Lo K, Mihm M, Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(3):172-7.
8. Kleinman ME, Tepper OM, Capla JM, Bhatt KA, Ceradini DJ, Galiano RD, et al. Increased circulating AC133+ CD34+ endothelial progenitor cells in children with hemangioma. *Lymphatic research and biology.* 2003;1(4):301-7.
9. Chang EI, Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphatic research and biology.* 2007;5(4):237-43.

10. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth defects research*. 2017;109(11):809-15.
11. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenatal diagnosis*. 1995;15(3):209-14.
12. Dornhoffer JR, Wei T, Zhang H, Miller E, M AC, Richter GT. The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment. *Pediatric research*. 2017;82(1):155-63.
13. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2011;64(6):759-65.
14. Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Frontiers in surgery*. 2014;1:38.
15. Kurlak LO, Mistry HD, Cindrova-Davies T, Burton GJ, Broughton Pipkin F. Human placental renin-angiotensin system in normotensive and pre-eclamptic pregnancies at high altitude and after acute hypoxia-reoxygenation insult. *The Journal of physiology*. 2016;594(5):1327-40.
16. Bota M, Popa G, Blag CL, Leucuta DC, Tataru A. Infantile hemangiomas: a 7-year experience of a single-center. *Clujul Med*. 2017;90(4):396-400.
17. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855-65.
18. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie. 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: Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter <006-100I_S2k_Hämangiome_Säuglinge_Kleinkinder_2015-02.pdf>: 2015, (zitiert am 05.04.2020). [Available from:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006100I_S2k_H%C3%A4man giome_S%C3%A4uglinge_Kleinkinder_2015-02.pdf].
19. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatric Radiology*. 2017;47(9):1184-95.
 20. Xu D-P, Cao R-Y, Xue L, Sun N-N, Tong S, Wang X-K. Treatment of Severe Infantile Hemangiomas With Propranolol: An Evaluation of the Efficacy and Effects of Cardiovascular Parameters in 25 Consecutive Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(3):430-6.
 21. Abeck D, Cremer H. Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter: Klinik – Diagnose – Therapie. Berlin: Springer Verlag; 2015:4-10
 22. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060-104.
 23. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: therapy of infantile haemangioma--history and current state (part II). *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):259-66.
 24. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):CD006545. doi:10.1002/14651858.
 25. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local administration of beta-blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Annals of plastic surgery*. 2015;74(2):256-62.

26. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):127-30.
27. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1739-47. doi:10.1542/peds.2012-3828
28. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2011;223(4):330-4.
29. Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2011;129(3):377-9.
30. Abarzúa-Araya Á, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014;70(6):1045-9.
31. Zaher H, Rasheed H, El-Komy MM, Hegazy RA, Gawdat HI, Abdel Halim DM, et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):499-505.
32. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):269-74.
33. Galasso G, De Rosa R, Ciccarelli M, Sorriento D, Del Giudice C, Strisciuglio T, et al. beta2-Adrenergic receptor stimulation improves endothelial progenitor cell-mediated ischemic neoangiogenesis. *Circulation research.* 2013;112(7):1026-34.
34. Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *The American Journal of dermatopathology.* 1996;18(5):505-14.

35. Zhang D, Ma Q, Shen S, Hu H. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction: the study of beta-adrenoceptor antagonist's anticancer effect in pancreatic cancer cell. *Pancreas*. 2009;38(1):94-100.
36. Yao TH, Pataer P, Regmi KP, Gu XW, Li QY, Du JT, et al. Propranolol induces hemangioma endothelial cell apoptosis via a p53/BAX mediated pathway. *Molecular medicine reports*. 2018;18(1):684-94.
37. Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbe G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138(4). doi:10.1542/peds.2016-0353
38. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259-66. doi:10.1542/peds.2010-0029
39. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896. doi:10.1542/peds.2015-3896
40. CADTH Common Drug Reviews. Propranolol Hydrochloride (Hemangirol). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) CADTH 2017.; (zitiert am 28.05.2020) Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0496_Hemangirol_CL_Report.pdf
41. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735-46.
42. Gonzalez-Llorente N, Del Olmo-Benito I, Munoz-Ollero N, Descalzo MA, Garcia-Doval I, Torrelo A. Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):554-8.

43. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):182-91.
44. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131(1):128-40.
45. Bajaj Y, Kapoor, K., Ifeacho, S., Jephson, C., Albert, D., Harper, J., & Hartley, B. (2013). Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. *The Journal of Laryngology & Otology*, 127(3), 295-298. doi:10.1017/S0022215112003192.
46. Téllez A, García CH, Corral-Verdugo V. Effect size, confidence intervals and statistical power in psychological research. *Psychology in Russia: State of the Art.* 2015;8(3):27-46.
47. Hengst M, Oelert M, Hoeger PH. Blood Pressure Monitoring During the Induction and Maintenance Period of Propranolol Therapy for Complicated Infantile Hemangiomas: A Prospective Study of 109 Infants. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):802-7.
48. Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas--is it indicated? *Pediatr Dermatol.* 2013;30(5):554-60.
49. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:Cd006545.doi:10.1002/14651858.
50. Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *The Turkish journal of pediatrics.* 2010;52(5):450-6.

51. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:Cd011893. doi:10.1002/14651858
52. Ji Y, Chen S, Xiang B, Yang Y, Qiu L. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study. *Sci Rep.* 2017;7(1):1503. doi:10.1038/s41598-017-01321-2
53. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011;170(4):493-501.
54. Fachinformation Heamangiol 3,75mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: 25.September 2016 (zitiert am 07.06.2019). PIERRE FABRE DERMATOLOGIE, Frankreich. Zulassungsnummer: EU/1/14/919/001 Available from: <http://pierrefabre-dermatologie.de/fileadmin/downloads/beipackzettel-hemangiol.pdf>
55. Zeitung Ä. Weltfrühgeborenentag: Bei der Anzahl der Frühchen sieht Deutschland alt aus [Internet]. *Aerztezeitung.de.* 2019 [zitiert am 21.09 2019]. Available from: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/947694/weltfruehgeborenentag-anzahl-fruehchen-sieht-deutschland-alt.html>

Danksagung

