

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
des Universitätsklinikums Würzburg**

**Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler**

**Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Propranolol-Therapie bei  
Säuglingen mit proliferierenden infantilen Hämangiomen:  
eine retrospektive Untersuchung bei Patienten der interdisziplinären  
Hämangiomsprechstunde am Universitätsklinikum Würzburg**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Carolin Tillmann**

**aus Düsseldorf**

**Würzburg, Dezember 2020**

**Referent:** Prof. Dr. med. Henning Hamm  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Johannes Wirbelauer  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 4. Dezember 2020

**Die Promovendin ist Ärztin**

## **Widmung**

Ich widme meine Dissertation in Dankbarkeit meinen Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Infantile Hämangiome</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathogenese	1
1.1.3	Klassifikation	3
1.1.4	Differentialdiagnosen	5
1.1.5	Diagnostik	6
<b>1.2</b>	<b>Therapie</b>	<b>7</b>
1.2.1	Therapieoptionen und -indikationen	7
1.2.2	Von der Zufallsentdeckung der Wirkung von Propranolol auf infantile Hämangiome bis zur Zulassung	9
1.2.3	Propranolol und sein Wirkmechanismus	11
1.2.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Propranolol-Therapie	12
1.2.5	Interdisziplinäre Sprechstunde am Universitätsklinikum Würzburg	13
1.2.6	Therapieablauf am Universitätsklinikum Würzburg	14
<b>1.3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Studienbeschreibung</b>	<b>17</b>
2.1.1	Studienhypothese	17
2.1.2	Studiendesign	17
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	17
<b>2.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Datenerhebung</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Ethik und Datenschutz</b>	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Fragebogen als Messinstrument</b>	<b>20</b>
<b>2.6</b>	<b>Fragebogen dieser Studie</b>	<b>20</b>
<b>2.7</b>	<b>Verfahren der Datenanalyse</b>	<b>21</b>

<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>23</b>
3.1.1	Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht der Säuglinge .....	23
3.1.2	Alter bei Erstvorstellung .....	23
3.1.3	Lokalisationen und Charakteristika der Hämangiome .....	23
3.1.4	Vorbehandlungen der Hämangiome .....	26
3.1.5	Indikation zur Propranolol-Therapie .....	26
3.1.6	Therapiebeginn .....	26
3.1.7	Ansprechen der infantilen Hämangiome auf die Propranolol-Therapie	28
3.1.8	Unterbrechungen der Therapie .....	35
3.1.9	Nebenwirkungen unter Propranolol .....	36
3.1.10	Behandlungsdauer und Ausschleichphase .....	37
3.1.11	Gewichts- und Längenwachstum unter Propranolol .....	39
3.1.12	Rebound nach Therapieende .....	39
<b>3.2</b>	<b>Auswertung des Fragebogens .....</b>	<b>41</b>
3.2.1	Patientenkollektiv der Befragung .....	41
3.2.2	Zufriedenheit mit Aufklärungsgespräch (Frage 1) .....	41
3.2.3	Bedenken der Eltern über die Therapie (Frage 2 - 4) .....	42
3.2.4	Probleme bei der Verabreichung des Medikamentes und Unterbrechungen (Frage 6 - 7) .....	43
3.2.5	Nebenwirkungen unter Propranolol (Frage 8 - 9) .....	44
3.2.6	Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis (Frage 10 und 12) .....	47
3.2.7	Beobachtung eines Rebounds nach Therapieende (Frage 11) .....	47
3.2.8	Kenntnis der Eltern über die Propranolol-Therapie und die Hämangiomsprechstunde in Würzburg (Frage 13 - 15) .....	48
3.2.9	Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten (Frage 16 - 20) .....	48
3.2.10	Probleme mit Krankenkassen oder Apotheken (Frage 21 - 22) .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1	Vergleich des Würzburger Patientenkollektivs von Säuglingshäm- angiomen mit den Ergebnissen anderer Studien .....	50
4.2	Überlegenheit der Propranolol-Behandlung bei proliferierenden Säug- lingshämangiomen gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten ....	64

4.3	Vergleich der retrospektiven Elternbefragung mit vergleichbaren Daten anderer Studien .....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>81</b>
7.1	Anschreiben an die Eltern .....	81
7.2	Elterninformation .....	82
7.3	Einverständniserklärung .....	84
7.4	Fragebogen .....	85
	<b>Abbildungsverzeichnis (vorne) .....</b>	
	<b>Tabellenverzeichnis (vorne) .....</b>	
	<b>Abkürzungsverzeichnis (vorne) .....</b>	
	<b>Danksagung .....</b>	
	<b>Lebenslauf .....</b>	

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Beispiel für den Ablauf der Propranolol-Therapie mit Kontrollen im Rahmen der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde .....	15
Abbildung 2	Indikationen für die Therapie mit Propranolol bei 69 Säuglingen .....	26
Abbildung 3	Alter der 67 Säuglinge bei Beginn der Propranolol-Therapie in Tagen .....	27
Abbildung 4	Fotodokumentation des Verlaufs eines subkutanen infantilen Hämangioms am linken Oberlid unter Propranolol-Therapie .....	32
Abbildung 5	Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms am rechten Unterlid unter Propranolol-Therapie .....	32
Abbildung 6	Fotodokumentation des Verlaufs eines subkutanen infantilen Hämangioms am linken Oberlid unter Propranolol-Therapie .....	32
Abbildung 7	Fotodokumentation des Verlaufs eines segmentalen kutanen infantilen Hämangioms in der linken Temporalregion unter Propranolol-Therapie .....	32
Abbildung 8	Fotodokumentation des Verlaufs eines kutanen infantilen Hämangioms in der rechten Nasolabialfalte unter Propranolol-Therapie .....	33
Abbildung 9	Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms paranasal rechts unter Propranolol-Therapie .....	33
Abbildung 10	Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms unterhalb des linken Ohres unter Propranolol-Therapie .....	33

Abbildung 11	Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms am Jugulum unter Propranolol-Therapie .....	34
Abbildung 12	Fotodokumentation des Verlaufs eines segmentalen kutanen infantilen Hämangioms am linken Unterarm und Handrücken unter Propranolol-Therapie .....	34
Abbildung 13	Fotodokumentation des Verlaufs eines beginnend ulzerierenden infantilen Hämangioms in der rechten Leistenregion unter Propranolol-Therapie .....	34
Abbildung 14	Fotodokumentation des Verlaufs eines beginnend ulzerierenden infantilen Hämangioms perianal und skrotal unter Propranolol-Therapie .....	35
Abbildung 15	Nebenwirkungen bei 68 Säuglingen unter Propranolol-Therapie laut Patientenakten .....	36
Abbildung 16	Gesamtdauer der Propranolol-Therapie bei 69 Patienten ....	38
Abbildung 17	Elterliche Bedenken, ein Hämangiom ihres Kindes nicht behandeln zu lassen im Vergleich zu Bedenken vor einer Therapie mit Propranolol .....	43
Abbildung 18	Im Fragebogen von den Eltern genannte Säuglinge mit Nebenwirkungen im Vergleich zu den im Rahmen der Hämangiomsprechstunde dokumentierten Nebenwirkungen .....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Komplikationen von infantilen Hämangiomen .....	9
Tabelle 2	Lokalisationen der 105 Hämangiome bei 65 Säuglingen .....	25
Tabelle 3	Hämangiombefunde bei 69 Säuglingen bei erster Wieder- vorstellung durchschnittlich 30 Tage nach Therapiebeginn .....	29
Tabelle 4	Hämangiombefunde bei 69 Säuglingen bei Ende der Propranolol-Therapie .....	30
Tabelle 5	Hämangiombefunde bei 56 Säuglingen bei letzter Wieder- vorstellung durchschnittlich 8 Monate nach der letzten Propranololgabe .....	31
Tabelle 6	Elterliche Bewertung der Aufklärung über infantile Hämangiome, Therapieoptionen, Ablauf der Propranolol-Therapie und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung .....	42
Tabelle 7	Zufriedenheit der Eltern des Patientenkollektivs mit dem Therapieergebnis nach abgeschlossener Therapie .....	47

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
Bcl-2-Protein	B-Cell-Lymphoma-2-Protein
bFGF	basic fibroblast growth factor
BNH	benigne neonatale Hämangiomatose
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung (coagulation)
DNH	diffuse neonatale Hämangiomatose
EKG	Elektrokardiogramm
ERK	extracellular signal-regulated kinases
FcγRII	Fcγ-Rezeptor II
g	Gramm
GLUT-1	Glucose-Transporter-Protein 1
GTP	Guanosintriphosphat
HIF-1α	Hypoxie-induzierter Faktor 1-alpha
kg	Kilogramm
MAP	mitogen activated protein
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMP-2/9	Metalloprotease 2/9
Neodym:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NICH	non-involuting congenital hemangioma
NO	chemisches Zeichen für Stickstoff
PELVIS-Syndrom	Syndrom mit <b>p</b> erinealen Hämangiomen, Fehlbildungen der <b>e</b> xternen Genitalien, <b>L</b> ipomyelomeningozele, <b>v</b> esikorenenalen Fehlbildungen, imperforiertem Anus und Hautanhängseln ( <b>s</b> kin tags)

PHACE(S)- Syndrom	Syndrom mit Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube ( <b>p</b> osterior fossa abnormalities), <b>H</b> ämangioma im Gesicht, Anomalien der Hirnarterien, Coarctatio aortae und Herzfehlern ( <b>c</b> ardiac defects), Augenanomalien ( <b>e</b> ye anomalies) und Sternaldefekten
PICH	partially involuting congenital hemangioma
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
RICH	rapidly involuting congenital hemangioma
SACRAL-Syndrom	Syndrom mit <b>s</b> pinalem Dysraphismus, <b>a</b> nogenitalen, kutanen ( <b>c</b> utaneous), <b>r</b> enalen und urologischen Anomalien, assoziiert mit einem Hämangioma in der <b>l</b> umbosakralen Region
SAP	Software der elektronischen Patientenakte am Universitätsklinikum Würzburg
SA	Standardabweichung
VEGF	vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1 Einleitung**

## **1.1 Infantile Hämangiome**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Infantile Hämangiome sind die häufigsten vaskulären Tumoren des frühen Kindesalters. Da Hämangiome bei 3–5% aller Säuglinge und 10-20% aller Frühgeborenen auftreten, sind sie klinisch sehr relevant [1]. Aus bisher unbekanntem Grund ist das Geschlechterverhältnis zu Ungunsten von Mädchen verschoben, welche etwa 3–5 Mal häufiger betroffen sind [2]. Neben Frühgeburtslichkeit gelten ein geringes Geburtsgewicht (unter 1500g), Mehrlingsgeburt und ein hohes Alter der Mutter als weitere Risikofaktoren [3]. Hämangiome treten bei Säuglingen aller Bevölkerungsgruppen auf, allerdings findet man sie vermehrt bei Kindern kaukasischer Abstammung. Bei afrikanischen oder asiatischen Kindern sind Hämangiome hingegen selten [3]. Wenn während der Schwangerschaft eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt wird, führt dies in bis zu 21% der Fälle zu einem Auftreten von Hämangiomen [3]. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen maternaler Präeklampsie oder einer Placenta praevia und dem Auftreten von Hämangiomen beobachtet werden [4]. Als weiterer Risikofaktor wird die Gabe eines Wehenhemmers diskutiert. Hierzu wird vor allem Fenoterol verabreicht, welches als  $\beta_2$ -Sympathomimetikum einer Uteruskompression entgegenwirkt. Propranolol hat eine gegenteilige Funktion. Es ist ein nicht-selektiver Betablocker, der auch den  $\beta_2$ -Rezeptor inhibiert. Anfangs wurde bei Frühgeborenen die Anwendung von Tokolytika als Ursache für die Entstehung von Hämangiomen (dreimal häufiger als bei Termin geborenen Kindern) gesehen, was sich allerdings nicht bestätigt hat [5].

### **1.1.2 Pathogenese**

Die Pathogenese infantiler Hämangiome ist komplex, und es konnte bis heute nicht gänzlich geklärt werden, welcher Pathomechanismus der Entstehung von Hämangiomen zugrunde liegt. Gegenwärtig gibt es drei Hypothesen zur

Entstehung, die unterschiedliche Ansatzpunkte haben und sich gegenseitig nicht ausschließen [6]:

Eine mögliche Erklärung ist eine lokalisierte Hypoxie, die zu einer reaktiv vermehrten Gefäßbildung in einem umschriebenen Areal führt [6,7]. Es wird angenommen, dass hypoxische Bedingungen in utero die Synthese des Signalproteins „Hypoxie-induzierter Faktor 1-alpha“ (HIF-1 $\alpha$ ) anregen, was eine vermehrte Expression des Glucose-Transporter-Proteins GLUT-1 in Endothelzellen zur Folge hat [6]. Dies führt zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme der betroffenen Zellen, wodurch die Neovaskularisation in diesem Gewebe gefördert wird. Der Vorgang stellt somit den Versuch des Organismus dar, das durch Hypoxie untergegangene Gewebe durch eine kompensatorisch gesteigerte Neovaskularisation zu oxygenieren [8]. Zum anderen stimuliert HIF-1 $\alpha$  die Expression von Wachstumsfaktoren. Dazu zählen der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF, der basale Fibroblasten-Wachstumsfaktor bFGF und die Metalloprotease 9 (MMP-9). Unter deren Einfluss differenzieren sich Gefäßneubildungen zu Endothelzellen und Perizyten.

Als weitere Entstehungshypothese wird eine Abstammung der Hämangiome aus plazentarem Gewebe diskutiert, da Hämangiome aus klonalen endothelialen Stammzellen bestehen, die eine phänotypische Verwandtschaft mit Plazentazellen aufweisen [8]. Wenn man Hämangiome und plazentares Gewebe immunhistochemisch vergleicht, fallen viele Gemeinsamkeiten auf. Neben GLUT-1 haben beide Gewebearten auch die Marker Lewis-Y-Antigen, Merosin und FcyRII gemeinsam [9].

Die dritte Hypothese besagt, dass sich eingewanderte Angioblasten im Mesenchym von Haut und Subkutis durch eine Mutation zu Mikrogefäßen der Plazenta entwickeln [8]. Zusätzlich könnte eine mutationsbedingte Differenzierung von fördernden Wachstumsfaktoren die Proliferation des Hämangioms anregen.

Infantile Hämangiome sind als gefäßreiche Tumoren des Kindesalters durch das rasch proliferierende Wachstum endothelialer Zellen und eine darauffolgende langsamere Involution charakterisiert [2]. Typischerweise sind Hämangiome bei der Geburt noch nicht oder lediglich als Vorläuferläsionen in Form blasser, livider oder teleangiektatischer Flecken vorhanden. Rein kutane Hämangiome treten wenige, maximal sechs Wochen nach Geburt auf, während subkutane

Hämangiome durchaus später bemerkt werden können. Sie zeigen in den nachfolgenden Monaten – individuell unterschiedlich – ein initial rasches und im weiteren Verlauf langsames proliferatives Wachstum. Nach etwa 6 bis 12 Monaten erreichen sie ihre volle Größe, woraufhin ein Wachstumsstillstand eintritt. Es folgt eine mehrjährige, durch Reifungs- und Apoptosemechanismen gekennzeichnete Phase der Involution und Regression. Die meisten Hämangiome, insbesondere kleine kutane Hämangiome, bilden sich innerhalb einiger Jahre vollständig zurück, während große, subkutane und segmentale Hämangiome häufig fibrolipomatöse Residuen, Teleangiektasien oder eine Texturänderung oder Verfärbung des Areals hinterlassen. Subkutane und segmentale Hämangiome proliferieren oft auch länger als kutane und lokalisierte Tumoren. Die beginnende Involution ist klinisch durch ein meist zentral beginnendes Abblassen, eine weichere Konsistenz und eine allmähliche Abflachung des Hämangioms erkennbar. Hat ein Hämangiom begonnen, sich zurückzubilden, so ist ein erneutes Wachstum nicht mehr zu erwarten [10].

### **1.1.3 Klassifikation**

Hämangiome lassen sich nach verschiedenen Kriterien in unterschiedliche Subtypen einteilen. Abhängig von der Lokalisation in der Haut wird zwischen rein kutanen, rein subkutanen und gemischt kutan-subkutanen Hämangiomen unterschieden. Nahezu zwei Drittel der Hämangiome sind rein kutan, d.h. in der Dermis lokalisiert, etwa ein Sechstel ist ausschließlich subkutan und etwa ein Fünftel kutan-subkutan gelegen [11].

Eine weitere Klassifikation kann anhand der Ausdehnung auf der Körperoberfläche in vier Subtypen erfolgen. Am häufigsten sind lokalisierte fokale Hämangiome (67%), gefolgt von indeterminierten Formen (16%), segmentalen Hämangiomen (13%) und multifokalen Hämangiomen (4%) [11]. Als fokale Hämangiome werden diejenigen bezeichnet, die lokalisiert von einem zentralen Punkt aus wachsen. Segmentale Hämangiome hingegen wachsen großflächig und gehen gehäuft mit Komplikationen wie Ulzerationen einher [12]. Zudem sind sie häufiger mit extrakutanen Anomalien assoziiert (s.u.). Man geht davon aus, dass sich segmentale Hämangiome insbesondere im Bereich des Kopfes innerhalb eines

embryonalen Entwicklungssegmentes ausbreiten. Als indeterminierte Hämangiome werden solche bezeichnet, die sich nicht eindeutig der lokalisiert fokalen oder segmentalen Gruppe zuordnen lassen [5].

Darüber hinaus können sich Hämangiome auch in inneren Organen manifestieren, wobei vorwiegend die Leber, die Lunge, der Gastrointestinaltrakt und das Zentrale Nervensystem (ZNS) betroffen sind. Sie treten insbesondere in Verbindung mit multiplen kutanen Hämangiomen (multifokale infantile Hämangiome) auf. Im Vergleich zu den kutanen Hämangiomen kommen sie wesentlich seltener vor und sind meist klinisch inapparent, was zur Folge hat, dass sie oft undiagnostiziert bleiben [11].

Eine Sonderform der infantilen Hämangiome stellen die sogenannten Hämangiomatosen dar. Hierunter versteht man das Vorliegen von 10 oder mehr Hämangiomen, die rein kutan oder auch viszeral auftreten können. Hierbei unterscheidet man die benigne neonatale Hämangiomatose (BNH) von der diffusen neonatalen Hämangiomatose (DNH) [13]. Multiple kleine, disseminiert über den ganzen Körper verteilte Hämangiome werden als BNH bezeichnet [5]. Treten multiple kleine, teils sehr flache kutane Hämangiome zusammen mit einer Beteiligung von mindestens zwei weiteren Organen auf, spricht man von einer DNH. Die extrakutane Organbeteiligung betrifft am häufigsten die Leber, gefolgt von ZNS, Gastrointestinaltrakt und Lunge [13].

Darüber hinaus können Hämangiome auch im Rahmen vaskulärer Syndrome auftreten. Dies ist vor allem bei großen segmentalen Hämangiomen am Kopf der Fall, die im Rahmen des sogenannten PHACE(S)-Syndroms mit Fehlbildungen der Zerebralarterien, des ZNS in der hinteren Schädelgrube, des Herzens und der Aorta sowie mit Augenanomalien (erhöhtem Augeninnendruck) einhergehen können [8]. Das PHACE(S)-Syndrom kommt vor allem bei Mädchen (88%) vor [13]. Hämangiome im Rahmen dieses Syndroms neigen gehäuft zu ausgeprägten Ulzerationen [8].

Das gleichzeitige Vorliegen von Hämangiomen im Lumbosakralbereich und weiteren anogenitalen Anomalien wird als PELVIS- bzw. SACRAL-Syndrom bezeichnet. Das Akronym beschreibt eine Symptomkonstellation aus einem Hämangiom in der Lumbosakralregion, Fehlbildungen der externen Genitalien und

der ableitenden Harnwege, einer Lipomyelomeningozele, einem imperforierten Anus und Hautanhängseln [14].

#### **1.1.4 Differentialdiagnosen**

Differentialdiagnostisch sind vor allem kongenitale Hämangiome zu nennen. Hierbei handelt es sich um selten vorkommende, bereits bei Geburt vollständig entwickelte Gefäßtumoren. Abhängig vom postnatalen Verlauf werden drei Formen unterschieden: das non-involuting congenital hemangioma (NICH), das rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) und das partially involuting congenital hemangioma (PICH). Ersteres ist charakterisiert durch eine fehlende Tendenz zur Involution, wohingegen das RICH bereits kurz nach Geburt eine Regression zeigt und sich innerhalb von 1–2 Jahren meist komplett zurückbildet. Das PICH involutiert – ähnlich wie das RICH – initial rasch, hinterlässt allerdings langfristig ein Residuum – wie bei einem NICH [5, 7].

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber infantilen Hämangiomen ist die Immunhistochemie. Während infantile Hämangiome das Glukose-Transporter-Protein-1 (GLUT-1) exprimieren, zeigen sich kongenitale Hämangiome GLUT-1 negativ [15]. GLUT-1 ist ein Marker, der in allen Entwicklungsstadien eines infantilen Hämangioms nachgewiesen werden kann, unabhängig von der mitotischen Aktivität [8,9,13]. Er kommt darüber hinaus in der Plazenta, in Nerven, im Auge und im Gehirn vor, nicht aber in anderen vaskulären Anomalien oder Tumoren. Dies ermöglicht eine Differenzierung zu anderen Gefäßtumoren wie dem kongenitalen Hämangiom, dem kaposiformen Hämangioendotheliom und dem büschelförmigen („tufted“) Angiom [13].

Das kaposiforme Hämangioendotheliom ist ein seltener, langsam und infiltrativ wachsender, auffallend derber Gefäßtumor, der sich bereits kongenital oder im ersten Lebensjahr manifestiert [13]. Mit zunehmender Größe steigt das Risiko der Entwicklung eines Kasabach-Merritt-Syndroms, welches durch eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zu unkontrollierbaren Blutungen und damit zu Mortalitätsraten von bis zu 30% führen kann [16].

Als weitere Differentialdiagnose ist das büschelförmige („tufted“) Angiom zu nennen, welches sich nur klinisch vom eng verwandten kaposiformen

Hämangioendotheliom unterscheiden lässt. Diese Formen sind charakterisiert durch oft schmerzhafte Tumoren, die in der Regel wachsen und keine Tendenz zur Spontanregression zeigen [17].

Eine ebenfalls wichtige Differentialdiagnose stellen vaskuläre Malformationen dar. Dabei handelt es sich um anlagebedingte Anomalien, die aus dysmorphen Gefäßen ohne zelluläre Proliferation bestehen und keine spontane Regression zeigen. Sie bestehen bereits bei Geburt und wachsen proportional zur Körpergröße. Abhängig von der Art der Gefäße werden kapilläre, venöse, arteriovenöse und lymphatische Malformationen unterschieden. Eine weitere Einteilung kann anhand hämodynamischer Eigenschaften erfolgen, wobei dopplersonographisch langsam von schnell durchbluteten Läsionen (low-flow oder high-flow) unterschieden werden [2].

#### **1.1.5 Diagnostik**

Voraussetzung für eine zutreffende Diagnose ist eine gute Anamnese und gezielte Untersuchung. Ziel der Diagnostik ist es, zwischen einem infantilen Hämangiom und einer vaskulären Malformation oder einem anderen Gefäßtumor zu differenzieren. Handelt es sich um ein infantiles Hämangiom, muss weiterführend bestimmt werden, in welcher Wachstumsphase es sich gegenwärtig befindet. Dabei sind ein Auftreten im Laufe der ersten Lebenswochen, ein progredientes Wachstum und eine eventuell bereits begonnene Involution nach dem ersten Lebensjahr anamnestisch wegweisende Hinweise zur Diagnosesicherung. Die Diagnose ergibt sich häufig auch aus dem klinisch eindeutigen Befund - oft eine Blickdiagnose. Wichtig bei der klinischen Untersuchung ist eine Größenvermessung mit fotografischer Dokumentation [18]. Ergänzend können die Tiefenausdehnung und Perfusion dopplersonographisch bestimmt werden, wobei dies bei kutanen und eindeutig als unkompliziert eingestuftes Hämangiomen in der Regel nicht notwendig ist, da eine hämodynamische Relevanz nicht erwartet wird [19]. In der Duplexsonographie deutet eine starke Vaskularisation auf ein Hämangiom in der Wachstumsphase und eine geringe Durchblutung auf die Involutionsphase hin. Sind keine typischen Flussmuster zu erkennen, so müssen andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden [18]. Zur Abgrenzung

von anderen Gefäßtumoren kann in Einzelfällen eine histologische Untersuchung mit immunhistochemischer Prüfung der GLUT-1-Expression notwendig werden, welche nur bei infantilen Hämangiomen positiv ist [15]. Bei eindeutiger klinischer Diagnose ist eine histologische Untersuchung nicht erforderlich [18].

Weiterführende Diagnostik ist vor allem bei großen oder multiplen Hämangiomen oder bei solchen mit Verdacht auf Organbeteiligung indiziert. Zur Tiefenausdehnung kann eine Magnetresonanztomographie sinnvoll sein, vor allem bei Verdacht auf eine Organ-, ZNS- oder Augenbeteiligung oder bei Lokalisation im Bereich der Atemwege. Eine echokardiographische Untersuchung und ein Angio-MRT sind bei Verdacht auf das PHACE(S)-Syndrom indiziert, da dieses mit kardialen und kardiovaskulären Veränderungen einhergeht [18].

## **1.2 Therapie**

### **1.2.1 Therapieoptionen und -indikationen**

Aufgrund der ausgeprägten Regressionstendenz bedürfen die meisten infantilen Hämangiome keiner Therapie, sondern lediglich regelmäßiger Kontrollen im Verlauf des ersten Lebensjahres. Dies trifft insbesondere für unkomplizierte Hämangiome an unproblematischen Lokalisationen zu. Hier ist eine aktiv zuwartende Haltung, auch „watchful waiting“ genannt, ausreichend [19].

Drohende oder bereits eingetretene Komplikationen von proliferierenden Säuglingshämangiomen stellen allerdings eine dringliche Therapieindikation dar (siehe Tabelle 1). Hierzu zählen insbesondere Ulzerationen im Bereich des Hämangioms, welche mit 15–25% die häufigste Komplikation darstellen und vor allem im Alter von 4–6 Lebensmonaten vorkommen. Sie treten insbesondere in Körperregionen mit erhöhter Reibung und Feuchtigkeit wie den großen Hautfalten und im Genitoanalbereich auf. Zudem besteht die Möglichkeit, dass eine ulzerierte Hautläsion im Verlauf durch eingeschränkte Schmerzen oder Beweglichkeit zu einer funktionellen Beeinträchtigung eines Körperteils führt. Durchschnittlich zeigen 40% der Ulzerationen eine Blutungstendenz, wobei die Blutung in den meisten Fällen gering ist, die Eltern aber verunsichert. Weitere mögliche Komplikationen können eine bakterielle Superinfektion oder eine umgebende irritative Dermatitis sein.

Eine funktionelle Beeinträchtigung stellt eine weitere wichtige Therapieindikation dar. Hierzu zählen obstruierende Hämangiome insbesondere des Kopfes, welche vitale Funktionen einschränken können. Periokuläre infantile Hämangiome können durch Verdrängung der Cornea zu einem Astigmatismus, zur Obstruktion der Sehachse oder einem Strabismus führen. Bleiben diese Veränderungen unbehandelt, kann ein bleibender Sehverlust entstehen. Infantile Hämangiome im „Bartbereich“ des Gesichts können, vor allem wenn sie bilateral auftreten, zu einer Obstruktion der Atemwege führen. Bei Behinderungen der Atmung ist eine sofortige Therapie indiziert. Eine weitere mögliche Komplikation bei Obstruktion im Bereich der Lippe, Mundhöhle oder des Halses kann eine erschwerte Nahrungsaufnahme darstellen. Darüber hinaus ist insbesondere bei großen infantilen Hämangiomen, die hämodynamisch relevant sind, durch die Mehrbelastung des Herzens das Risiko für eine Kardiomyopathie und somit für kardiopulmonale Folgeschäden erhöht [19]. Ferner empfiehlt es sich, bei großen und multifokalen Hämangiomen den TSH-Wert im Serum zu kontrollieren, da eine gesteigerte Expression der Typ-III-Iodothyronin-Dejodinase vorliegen und eine sekundäre Hypothyreose auftreten kann [20].

Auch bei drohender oder bestehender ästhetischer Beeinträchtigung, vor allem bei Lokalisation an der Nase, den Ohren, an Lippen, Augenlidern und der weiblichen Brust, ist eine Therapie indiziert [19].

Behandlungsziele stellen Wachstumsstopp, beschleunigte Rückbildung, Vermeidung oder Verbesserung funktioneller oder kosmetischer Beeinträchtigungen und beschleunigte Abheilung von Ulzerationen dar [19].

Bei kleinen kutanen Hämangiomen lässt sich ein Wachstumsstopp durch eine lokale Behandlung mittels Kryokontakttherapie erreichen. Sie ist ein einfach durchzuführendes, effektives und wenig belastendes Verfahren, welches allerdings nur bei oberflächlichen Hämangiomen mit einer Größe von bis zu 1 cm Durchmesser sinnvoll und erfolgversprechend ist. Zudem kann die Kryotherapie häufig Hypopigmentierungen, selten auch Narben, hinterlassen, was insbesondere in ästhetisch sensiblen Regionen wie dem Gesicht zu berücksichtigen ist [13]. Neben weiteren invasiven Maßnahmen wie der Farbstoff- und Neodym:YAG-Lasertherapie sowie der chirurgischen Exzision wurden bis vor wenigen Jahren insbesondere orale Kortikosteroide in hoher Dosierung, seltener auch Vincristin,

mit potenziell gravierenden Nebenwirkungen eingesetzt, um die Proliferation von problematischen Hämangiomen einzudämmen [23]. Durch die Entdeckung der hervorragenden Wirksamkeit von Propranolol spielen diese Medikamente bei dieser Indikation heute nahezu keine Rolle mehr.

Tabelle 1: Komplikationen von infantilen Hämangiomen

<p><b>Ulzeration</b> mit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Schmerzen</li><li>- Superinfektion</li><li>- Blutung</li><li>- irritativer Dermatitis der Umgebung</li></ul> <p><b>Funktionelle Beeinträchtigung</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Auge: Amblyopie, Anisometropie und Astigmatismus</li><li>- Nase: Atemwegsobstruktion</li><li>- Mund: Behinderung der Nahrungsaufnahme und der Phonation</li><li>- Ohr: Knorpeldeformierungen, Hörstörungen</li><li>- Hals: Atemwegsobstruktion (Stridor), Torticollis</li></ul> <p><b>Kardiale Belastung bis zur High-output-Herzinsuffizienz</b></p> <p><b>Hypothyreose</b> durch gesteigerte Aktivität der Typ-III-Iodothyronin-Dejodinase</p> <p><b>Ästhetische Beeinträchtigung</b></p>
---

### 1.2.2 Von der Zufallsentdeckung der Wirkung von Propranolol auf infantile Hämangiome bis zur Zulassung

Im Jahr 2008 wurden die Therapiemöglichkeiten infantiler Hämangiome durch die Zufallsbeobachtung der außergewöhnlich raschen und nachhaltigen Wirkung von oralem Propranolol revolutioniert. *Léauté-Labrèze et al.* beschrieben erstmalig 11 Patienten, von denen fast alle (n = 10) ein Hämangiom im Gesicht aufwiesen. Ein Säugling erhielt aufgrund eines komplikationsträchtigen infantilen Hämangioms im Gesicht eine hochdosierte systemische Kortikosteroid-Therapie. Er entwickelte eine hypertrophe Kardiomyopathie, weshalb eine Therapie mit 3 mg/kg/d Propranolol eingeleitet wurde. Daraufhin besserte sich nicht nur die Herzfunktion, sondern überraschenderweise auch das Hämangiom in Bezug auf Größe und Farbintensität. Ähnlich verhielt es sich bei einem Säugling, der neben einem

großem kapillärem Hämangiom periorbital und im Bereich der Parotis ein Hämangiom an der rechten oberen Extremität aufwies. Das Hämangiom im Gesicht entwickelte im Alter von einem Lebensmonat eine subkutane Komponente, was zunehmend zu einer Verlegung der Augenhöhle und der Trachea führte. Unter einer hochdosierten Steroid-Therapie zeigten sich die Hämangiome weiterhin progredient. Auch bei diesem Säugling resultierte eine hämodynamisch relevante kardiale Belastung. Zur Behandlung dieser Komplikation wurde eine Therapie mit Propranolol begonnen, welche auch in diesem Fall zu einer Rückbildung der Hämangiome führte. Bereits am ersten Tag nach Beginn der Propranolol-Gabe wurden ein Abblassen der Farbe und eine weichere Konsistenz beobachtet. Bei dem Kind, dessen Sehvermögen durch das obstruierende Hämangiom der Augenlider massiv bedroht war, ließ sich eine Öffnung des Lidspalts nach sieben Tagen Propranolol-Therapie erkennen [23].

Mittlerweile liegen zahlreiche unkontrollierte und einige kontrollierte Studien vor, welche eine außergewöhnlich gute, rasche und zuverlässige Wirkung von Propranolol auf proliferierende Säuglingshämangiome beschreiben. Bei einer im Februar 2013 publizierten Metaanalyse von 41 Studien mit 1264 Patienten, die im Mittel über 6,4 Monate mit 2,1 mg/kg/d behandelt wurden, lag die Ansprechrate bei 98% [21]. Eine orale Präparation (Hemangiol<sup>®</sup>) ist seit dem 1. September 2014 für die Behandlung proliferierender komplizierter Säuglingshämangiome in der Altersgruppe von fünf Wochen bis fünf Monaten zugelassen. Der Hersteller Pierre Fabre stellt das Fertigarzneimittel Hemangiol<sup>®</sup> (3,75mg/ml Propranololhydrochlorid) als Saft her [24]. Grundlage für die Zulassung waren eine 2015 veröffentlichte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase II/III-Studie und Daten aus einem im Januar 2016 veröffentlichten Compassionate-Use-Programm aus Frankreich [25]. Letztere umfassten neben dem randomisierten kontrollierten Teil eine Literaturrecherche, die Daten von 71 Publikationen mit insgesamt 364 Patienten mit Säuglingshämangiomen zusammenfasst [25]. In die Zulassungsstudie wurden 456 Kinder im Alter von 35 bis 150 Tagen eingeschlossen, die aufgrund eines proliferativen infantilen Hämangioms eine systemische Therapie benötigten. Kinder mit funktions- oder lebensbedrohlichen, ulzerierten oder Schmerzen verursachenden Hämangiomen wurden wegen des Placebo-Arms von der Studie ausgeschlossen. Es zeigte sich im Vergleich zur

Placebo-Medikation ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Propranolol in der Behandlung von Säuglingshämangiomen, was anhand von Fotografien zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt nach 24 Wochen Propranolol-Therapie durch zwei unabhängige Prüfer verifiziert wurde [34].

### 1.2.3 Propranolol und sein Wirkmechanismus

Propranolol ist ein seit 1964 für verschiedene Indikationen eingesetzter nichtselektiver Betablocker, der sowohl hemmend auf die  $\beta_1$ -Rezeptoren von Herz, Niere und Fettgewebe als auch auf die  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien, Gefäßen und Pankreas wirkt [29]. Die Substanz findet Anwendung in der Behandlung der essenziellen und renalen Hypertonie, der Angina pectoris, als Sekundärprophylaxe nach einem akuten Herzinfarkt und bei Herzrhythmusstörungen. Zudem wird Propranolol eingesetzt bei angstbedingten akuten somatischen Beschwerden und Tachykardien sowie bei hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathien. Weitere Anwendungsgebiete bestehen in der Behandlung eines essentiellen Tremors, eines Phäochromozytoms (nur in Kombination mit einem Alphablocker) und einer Hyperthyreose beziehungsweise thyreotoxischen Krise. Darüber hinaus kann Propranolol als Prophylaxe von Migräne und von Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts bei Patienten mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen dienen oder bei Patienten mit Glaukom oder primärem Angstsyndrom angewandt werden [30].

Als mögliche Wirkweise von Propranolol bei Säuglingshämangiomen werden drei wesentliche Mechanismen vermutet: Primär wird eine **Vasokonstriktion** durch Hemmung der NO-Synthese und -Freigabe induziert. Der Betaadrenorezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der, sobald ein Agonist an ihn bindet, die Adenylatzyklase aktiviert, die wiederum aus ATP cAMP synthetisiert. Dieses cAMP bewirkt als second messenger über die Proteinkinase A (PKA) die Aktivierung der Stickstoffmonoxid (NO) -Synthase. Dies führt zur Bildung von NO, was wiederum die Guanylatcyclase aktiviert. Diese bildet cGMP aus GTP, was über eine Aktivierung der Proteinkinase G (PKG) zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen und damit zu einer Vasodilatation führt. Dieser Prozess wird durch Propranolol inhibiert, wodurch es zu einer rasch einsetzenden Gefäßengstellung

kommt. Das initial rasche Ansprechen der Hämangiome auf die Medikation wird auf diesen Effekt zurückgeführt. [31].

Eine weitere vermutete Wirkung ist die **Hemmung der Angiogenese** und Vaskulogenese durch Herunterregulierung von Mediatoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) und Metalloproteinasen. Die proangiogenen Faktoren VEGF und bFGF werden über den bei Hypoxie freigesetzten Faktor HIF-1 $\alpha$  freigesetzt und verursachen so eine Gefäßneubildung. Die Freisetzung dieser Mediatoren erfolgt allerdings nicht nur durch eine Hypoxie, sondern auch Adrenalin und Noradrenalin können einen Release bewirken. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass es in der Proliferationsphase zu einer Hochregulation der beiden Matrixmetalloproteasen MMP-2 und MMP-9 im Hämangiom und im Blut des Kindes kommt [32]. Propranolol als Betablocker hemmt die Expression der beiden Proteasen, die über Betarezeptoren reguliert werden, wodurch eine Verminderung der Angiogenese erzielt wird.

Als dritten Wirkmechanismus vermutet man eine **Induktion der Apoptose** proliferierender Endothelzellen. Während der Involutionsphase eines Hämangioms kann man eine um den Faktor 5 erhöhte Apoptoserate verzeichnen, die mit dem gleichzeitigen Abfall des Apoptose-hemmenden Proteins bcl-2 einhergeht. Man geht davon aus, dass die Blockade des Betaadrenorezeptors – insbesondere des  $\beta$ 2-Rezeptors – über eine Hemmung des ERK-MAP-Kinase-Signalweges zu einer Ausschaltung der Apoptosehemmung führt. Die folglich induzierte gesteigerte Apoptoserate wird als weiterer möglicher Wirkmechanismus von Propranolol bei Säuglingshämangiomen angenommen [32].

#### **1.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Propranolol-Therapie**

Die Therapie mit Propranolol bei infantilen Hämangiomen kann mit Nebenwirkungen einhergehen, welche allerdings meist dosisabhängig, temporär und harmlos sind. Entsprechend der Metaanalyse von Drolet et al. aus dem Jahr 2013 zeigte sich als die häufigste Nebenwirkung von Propranolol bei Säuglingen mit infantilen Hämangiomen in 11,4% der Fälle eine Änderung des

Schlafverhaltens (Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Alpträume, nächtliche Unruhe, Schlafstörung). Weitere Nebenwirkungen bestanden in Akrozyanose (5,1%), gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall und Erbrechen (3,4%), respiratorischen Symptomen wie erschwerte Atmung, inspiratorischer Stridor und Husten (2,9%) und Verhaltensstörungen wie Irritation und Agitiertheit (1,0%). Bei wiederholten Routinekontrollen der Kinder wurde eine Hypotonie ( $< 50/30$  mmHg) in 3,7% der Fälle, eine Bradykardie ( $< 80/\text{min}$ ) in 0,8% und eine Hypoglykämie ( $< 40$  mg/dl) in 0,3% der Fälle festgestellt, welche aber nur in Einzelfällen klinisch apparent waren [33]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils wird Propranolol daher als sicheres Medikament in der vergleichsweise niedrigen Dosierung von 2-3mg/kg/Tag bewertet [25].

Bei der Indikationsstellung von Propranolol ist auch auf Kontraindikationen zu achten. Dazu zählen kardiale Vorerkrankungen wie höhergradige bradykarde Rhythmusstörungen, ein Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom), eine medikamentös nicht kontrollierte Herzinsuffizienz, eine Prinzmetal-Angina sowie eine Hypotonie. Da eine Betablockertherapie zu einer Bronchokonstriktion führen kann, sind vor allem obstruktive Atemwegserkrankungen weitere Gegenanzeigen. Weitere Kontraindikationen bestehen in einer Hypoglykämieeigung sowie einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Propranolol oder einen der sonstigen Bestandteile der Medikation [24].

### **1.2.5 Interdisziplinäre Sprechstunde am Universitätsklinikum Würzburg**

Um Kinder mit infantilen Hämangiomen bestmöglich zu behandeln, wurde 2009 am Universitätsklinikum Würzburg eine interdisziplinäre Sprechstunde ins Leben gerufen, die es ermöglicht, Kompetenzen aus mehreren Fachrichtungen zu vereinen. In der monatlich stattfindenden Sprechstunde wurden die Kinder unter Propranolol-Therapie in regelmäßigen Kontrollterminen von Dr. Barbara Wiewrodt aus der Kinderklinik, Prof. Dr. Henning Hamm von der Hautklinik und Dr. Sabine Grasshoff-Derr aus der Kinderchirurgie beurteilt. Dr. Grasshoff-Derr nahm nur bis zum Ausscheiden aus dem Klinikum an der Sprechstunde teil.

### 1.2.6 Therapieablauf am Universitätsklinikum Würzburg

Säuglinge mit infantilen Hämangiomen werden erstmalig meist in der Haut- bzw. Kinderklinik oder in der Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg vorgestellt. Sofern eine Indikation zur oralen Propranolol-Therapie besteht, wird die Behandlung nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes eingeleitet. Hierzu wird nach Ausschluss von Kontraindikationen durch Voruntersuchungen die Therapie am Abend des ersten Tages mit halbierter Dosis von 0,5 mg/kg/d gestartet. Die Verträglichkeit von Propranolol wird überwacht durch regelmäßige Kontrollen von Herzfrequenz, Blutdruck und Blutzucker bis zu zwei Stunden nach den ersten Gaben. Propranolol muss während einer Mahlzeit oder direkt postprandial verabreicht werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden [18]. Bei guter Verträglichkeit wird das Medikament am Folgetag auf die Zieldosis (2-3 mg/kg/d) gesteigert [34]. Nach einer weiteren Gabe am nächsten Tag wird das Kind aus der stationären Behandlung entlassen und die Therapie unter ambulanten Kontrollen durch den niedergelassenen Kinderarzt und in der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde fortgesetzt. Um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen und Nebenwirkungen der Therapie frühestmöglich zu erkennen, sind regelmäßige ambulante Verlaufskontrollen unerlässlich. Bei jedem Kontrolltermin werden Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzucker und Gewicht gemessen und die Dosis auf das steigende Körpergewicht des Säuglings angepasst. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit wird die Therapie in der Regel bis zum Ende des 9. bzw. häufiger 12. Lebensmonats, in Ausnahmefällen auch etwas länger fortgesetzt.

Von den Apotheken wurden anfänglich individuell angefertigte Propranolol-Dosen in Pulverform in Kapseln abgefüllt, die anschließend zur Verabreichung geöffnet werden mussten. Das Medikament musste dann in wenig Flüssigkeit, beispielsweise Muttermilch, aufgelöst werden. Seit 2014 ist Propranolol in Form einer Fertiglösung (Hemangiol ®) als Saft zugelassen, welche es ermöglicht, mithilfe einer Spritze die entsprechende Dosierung zu applizieren. Hemangiol ® ist in einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei Dosen für eine Behandlungsdauer von sechs Monaten zugelassen. In der Praxis wird die Dosis häufig etwas unter- und die Therapiedauer häufig überschritten.

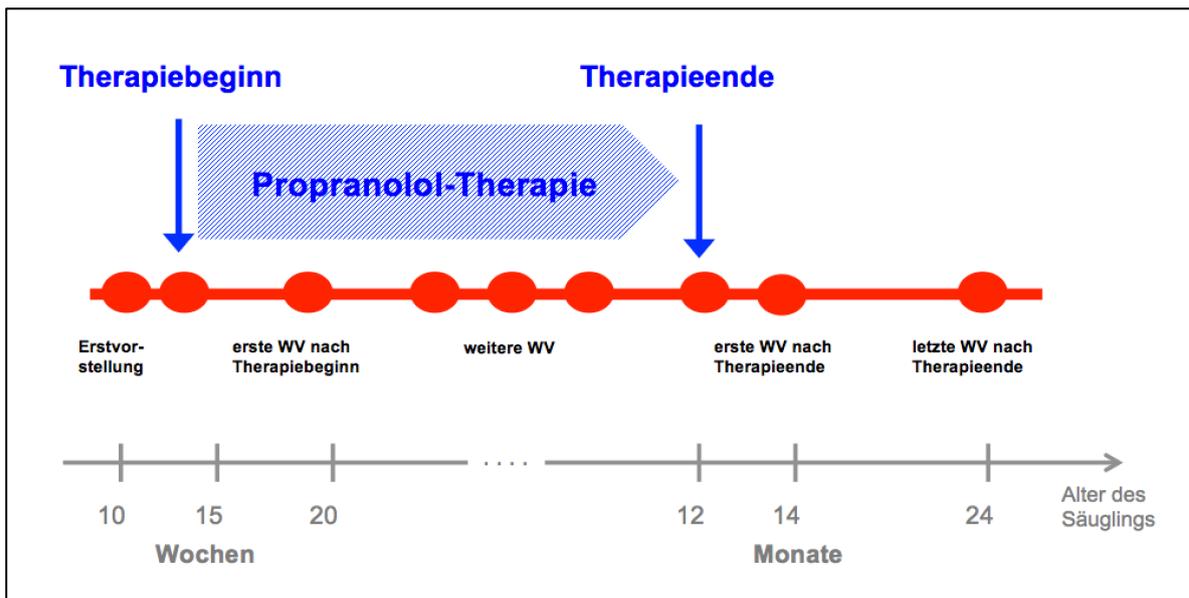


Abbildung 1: Beispiel für den Ablauf der Propranolol-Therapie mit Kontrollen im Rahmen der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde. WV = Wiedervorstellung

### 1.3 Fragestellung

Die Hypothese, dass eine systemische Therapie mit Propranolol bei proliferierenden Säuglingshämangiomen zu einer Regression führt, sollte an den von 2010 bis 2014 am Universitätsklinikum Würzburg behandelten Patienten geprüft werden. Die Daten dieser Untersuchung stammen demnach aus der Zeit, als Propranolol noch kein für infantile Hämangiome zugelassenes Medikament war und damit als Off-label-Medikation bei problematischen, therapiebedürftigen Tumoren verschrieben wurde. Im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde wurden in diesem Zeitraum 69 Säuglinge mit Propranolol behandelt, deren Behandlungserfolg in Abhängigkeit von Faktoren wie Geschlecht, Lokalisation, Ausdehnung und Alter bei Therapiebeginn analysiert wurden. Während der Betreuung am Universitätsklinikum Würzburg wurden regelmäßige Kontrollen unter Therapie durchgeführt und die Kinder zu standardisierten Zeitpunkten evaluiert. Therapiedauer und ein mögliches Wiederaufflammen des Hämangioms nach Absetzen von Propranolol waren weitere Fragen, die in dieser Arbeit zusammengefasst und ausgewertet werden. Neben der Wirksamkeit werden auch

Nebenwirkungen sowie eventuelle Therapieunterbrechungen in dieser retrospektiven Untersuchung analysiert.

Außerdem sollten mit Hilfe eines Fragebogens Bedenken der Eltern vor Behandlungsbeginn, ihre Bewertung des Therapieerfolgs, von den Eltern beobachtete Nebenwirkungen und mögliche externe Einflussfaktoren wie die Einstellung des niedergelassenen Kinderarztes und anderer Bezugspersonen gegenüber der Propranolol-Therapie erfragt werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienbeschreibung**

#### **2.1.1 Studienhypothese**

Die erste Studienhypothese besagt, dass Propranolol bei Säuglingen mit proliferierenden Hämangiomen zu einer Wachstumsregression der Tumoren führt. Die zweite Studienhypothese beschreibt, dass die Therapie mit Propranolol bei Säuglingen keine gravierenden Nebenwirkungen hervorruft.

#### **2.1.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung, bei der im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde Daten zu Anamnese, klinischem Befund der Hämangiome, Krankheitsverlauf unter Propranolol-Therapie sowie eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen erfasst wurden. Dies geschah anhand von Ambulanzkarten der Patienten der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde des Universitätsklinikums Würzburg, der stationären Akten, der SAP-Einträge und der regelmäßigen Fotodokumentation der Hämangiome. Die Hämangiombefunde wurden jeweils zu standardisierten Zeitpunkten dokumentiert: bei Einleitung der Propranolol-Therapie, bei Wiedervorstellungen nach Therapiebeginn (erstmalig max. vier Wochen nach Behandlungsbeginn), bei Therapieende und bei der abschließenden Wiedervorstellung etwa ein Jahr nach Therapieende.

Außerdem wurden die Eltern der Patienten im Rahmen dieser Untersuchung gebeten, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens Therapieerfolg, Nebenwirkungen und mögliche externe Einflussfaktoren wie zum Beispiel Einstellung des Kinderarztes gegenüber der Propranolol-Therapie zu beurteilen.

#### **2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Säuglinge mussten im Zeitraum von 2010 bis 2014 wegen eines komplikationsträchtigen infantilen Hämangioms am Universitätsklinikum Würzburg mit oralem Propranolol behandelt worden sein.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von 2010 bis 2014 wurden am Universitätsklinikum Würzburg 69 Säuglinge mit risikobehafteten infantilen Hämangiomen oral mit Propranolol behandelt und in der interdisziplinären Sprechstunde betreut.

## **2.3 Datenerhebung**

Zur Gewinnung möglichst vollständiger Angaben über den Krankheitsverlauf von Säuglingen mit Hämangiomen unter Propranolol-Behandlung wurden Informationen sowohl aus der stationären Akte, aus SAP-Einträgen als auch aus den Aufzeichnungen der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde entnommen und die regelmäßige Fotodokumentation der Hämangiome ausgewertet. Folgende Parameter wurden dabei unter anderem dokumentiert und für die Datenauswertung verwendet: Geschlecht, Alter, Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens des Hämangioms, klinischer Befund (reevaluiert bei Vorliegen eines fotografischen Dokuments), weitere Hämangiome und eventueller extrakutaner Befall, Art der Indikation zur Propranolol-Therapie (drohende oder bestehende Funktionsbeeinträchtigung, Ulzeration oder drohende oder bestehende kosmetische Beeinträchtigung), Therapiebeginn mit Statuserhebung von Blutdruck, Puls und Blutzucker, Verlauf unter Propranolol-Therapie, Kontrollwerte von Blutdruck, Gewicht und Blutzucker, dokumentierte Nebenwirkungen unter Therapie, Befund des Hämangioms nach Beendigung der Therapie und etwaiger Rebound-Effekt.

Darüber hinaus wurden bei den Eltern der Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens die persönliche Einstellung zur Off-label-Einnahme des Medikamentes, Nebenwirkungen der Therapie (zur Überprüfung und Gegenüberstellung der aus den Akten entnommenen Informationen) und die Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis erfragt (siehe Seite 76). Hierzu wurden die Fragebögen auf postalischem Weg versandt oder, falls möglich, den Eltern der Patienten, die in der Hämangiomsprechstunde vorstellig wurden, nach Therapieende mitgegeben. Gemeinsam mit dem Fragebogen erhielten die Eltern der Patienten ein Anschreiben, eine Einverständniserklärung und eine

Elterninformation (siehe Seite 73). Im Anschreiben wurden die Eltern der Patienten gebeten, zunächst die Elterninformation und die Einverständniserklärung durchzulesen, bevor sie sich aus freien Stücken dazu entscheiden konnten, an der Befragung teilzunehmen. Die Elterninformation beinhaltete den medizinischen Hintergrund und die Ziele der Untersuchung. Es wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war, jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden konnte und dass sich dadurch keine Risiken oder Nachteile für die Teilnehmer ergaben. Des Weiteren wurden die Datenschutzbedingungen genau erläutert. Die Eltern wurden gebeten, die Einverständniserklärung zu unterschreiben und den Fragebogen auszufüllen, falls sie an der Untersuchung teilnehmen wollten und beides mit einem beiliegenden frankierten Briefumschlag zurückzusenden. Die zurückgesandten 45 Fragebögen wurden im Rahmen dieser Untersuchung pseudonymisiert ausgewertet. Die Ergebnisse der Fragebögen wurden mit den Informationen aus den Akten zusammengeführt und statistisch ausgewertet.

## **2.4 Ethik und Datenschutz**

Das Vorhaben wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt (Aktenzeichen: 22/14), die keine Bedenken gegen die Durchführung äußerte. Nach Erteilung eines positiven Votums der Ethikkommission im Jahr 2014 wurde die Untersuchung begonnen.

Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten werden für einen Zeitraum von zehn Jahren auf elektronischen Datenträgern gespeichert. Den teilnehmenden Eltern wurde zugesichert, dass alle Daten streng vertraulich behandelt werden und dass der Zugang zu diesen Daten auf die Personen begrenzt wird, die direkt mitwirkten. Die Daten wurden in pseudonymisierter Form verarbeitet, indem der Name bei der Auswertung durch einen Zahlencode ersetzt wurde. Die auf den ausgefüllten Fragebögen beruhenden Informationen wurden erst nach Aufklärung und Einholung des Einverständnisses der Eltern verwendet. Bei Widerruf wurden die Befragungsbögen vernichtet und eine bereits stattgefundenene Auswertung verworfen. Den Eltern wurde versichert, dass sie weder bei einer Teilnahme noch bei einer Nichtteilnahme an der Studie Nachteile zu befürchten hätten.

Alle geltenden Datenschutzbestimmungen wurden beachtet, die an der Befragung beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht. Alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen verpflichten sich, die Deklaration von Helsinki und ihre Ergänzungen zu beachten.

## **2.5 Fragebogen als Messinstrument**

Als Ergänzung zu den erhobenen objektiven Informationen aus stationären Akten, SAP-Einträgen sowie den Ambulanzkarten der Patienten wurde für die Erhebung des subjektiven Empfindens unter Propranolol-Therapie auf den Fragebogen (siehe Seite 76) zurückgegriffen. Ziel war es, subjektive Erfahrungen der Eltern mit der Propranolol-Therapie zu erfragen und diese mit den retrospektiv erhobenen Daten zu vergleichen und auszuwerten. So konnten vorab nicht erfasste klinische Daten teils sinnvoll ergänzt werden. Die Fragen waren verständlich und klar formuliert, sodass alle befragten Eltern diese ungehindert verstehen konnten. Um eine suggestive Wirkung auf den Befragten zu vermeiden, wurden die Fragen so neutral wie möglich gestellt. Zudem wurde der Fragebogen thematisch gegliedert und eine sinnvolle Reihenfolge der Fragen erstellt.

## **2.6 Fragebogen dieser Studie**

Die zur Wahl stehenden Antwortoptionen bestanden teils aus Schulnoten, aus Ja-/Nein-Antworten, die dann meist genauer quantifiziert wurden, oder aus Freitextantworten.

Der verwendete Fragebogen lässt sich in drei Teile unterteilen. Den ersten Teil bildet eine Auflistung von Fragen zur Aufklärung der Eltern über infantile Hämangiome und die Möglichkeit der Therapie mit Propranolol. Des Weiteren wurde nach Bedenken und Sorgen sowie nach Problemen bei der Gabe des Medikamentes gefragt. Der zweite Teil zielt auf die detaillierte Erfassung von aufgetretenen Nebenwirkungen ab. Nach einer allgemeinen Einschätzung der Eltern über die Verträglichkeit der Therapie mit Propranolol wurden Nebenwirkungen mit Zeitangabe des Auftretens erfragt. Die Frage, ob eventuelle Nebenwirkungen vom Kinderarzt abgeklärt wurden, bildete den Abschluss des

zweiten Teils. Der letzte Teil des Fragebogens stellte Fragen zur Elternzufriedenheit, zu einem möglichen Rebound nach Absetzen der Medikation, zur Weiterempfehlung der Therapie und wie die Eltern von der Möglichkeit der Propranolol-Therapie erfahren hatten. Weitere Fragen bezogen sich auf die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kinderärzten. Hier waren vor allem die Aufklärung des Kinderarztes über Hämangiome und deren Therapie, regelmäßige ambulante Kontrollen und die Einstellung des Kinderarztes zu der oralen Propranolol-Behandlung von Interesse. Da es sich bei Propranolol während des Zeitraums der Datenerfassung noch um eine Off-label-Therapie bei Säuglingshämangiomen handelte, zielten einige Fragen auf Probleme bei der Kostenübernahme der Therapie seitens der Krankenkassen sowie bei der Herstellung der individuell gefertigten Propranolol-Kapseln der Apotheken ab. Den Abschluss bildete eine offene Frage nach Bemerkungen oder Anregungen zur Propranolol-Behandlung in der interdisziplinären Sprechstunde am Universitätsklinikum Würzburg.

## **2.7 Verfahren zur Datenanalyse**

In Anbetracht der beschränkten Fallzahl und der fehlenden Vergleichsgruppe wurden vor allem Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Version 23 verwendet.

Es ist unklar, ob der verwendete Datensatz als Zufallsstichprobe definiert werden kann, was die Grundvoraussetzung für die Anwendung der schließenden Statistik wäre. Unter der Annahme einer Zufallsstichprobe wurden für alle Zusammenhangsanalysen und Mittelwertvergleiche die entsprechenden Signifikanztests gerechnet. Die meisten Ergebnisse waren aber aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant, die entsprechenden p-Werte wurden daher in der Regel nicht gesondert ausgewiesen. Alle signifikanten Ergebnisse wurden dokumentiert. Das Signifikanzniveau wurde durchgängig bei  $p \leq 0,05$  festgesetzt.

Die Datenauswertung erfolgte vorrangig durch Kreuztabellen oder Mittelwertvergleiche. Für Kreuztabellen wurden stets Zusammenhangsmaße berechnet, welche durch die Skalenniveaus der jeweiligen Variablen indiziert waren: bei nominalen Variablen die Chi<sup>2</sup>-Statistik mit Cramers V als Effektstärke,

bei ordinalen Variablen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman oder Kendalls Tau-B, bei metrischen Variablen die Korrelation nach Pearson. Für Mittelwertvergleiche wurde der zweiseitige T-Test berechnet, bei mehr als zwei Untergruppen die einfaktorielle ANOVA mit post-hoc-Tests (Scheffé und Dunnett-T3). Auf multivariate Verfahren wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden jeweils Volumen, Farbe, Erhabenheit sowie Gesamteindruck des Hämangioms zu Beginn der Propranolol-Therapie, bei erster Wiedervorstellung nach Therapiebeginn, bei Therapieende und bei der abschließenden Wiedervorstellung ein Jahr nach Therapieende bestimmt. Die Beurteilung des Hämangiombefundes erfolgte durch gesammelte Informationen aus den in der Sprechstunde dokumentierten Befundbeschreibungen und durch retrospektiv validierte Fotografien der Hämangiome. Anhand dessen wurde ein Punktesystem erstellt, wonach zwischen den Qualitäten progredient, konstant, gering, mäßig und erheblich gebessert unterschieden werden konnte.

Der Therapieerfolg wurde außerdem in Abhängigkeit von metrischen Parametern wie Dosis und Therapiedauer mittels Kreuztabellen und Mittelwertvergleichen untersucht; ebenso wurde das Auftreten von definierten Nebenwirkungen erfasst.

Bei der Bestimmung des Alters wurde bei den frühgeborenen Kindern jeweils das tatsächliche anstatt des korrigierten Alters für weitere Berechnungen verwendet. Der Fragebogen mit der Einschätzung der Eltern bezüglich des Therapieerfolgs, beobachteten Nebenwirkungen und möglichen externen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel die Einstellung des Kinderarztes gegenüber der Propranolol-Therapie, wurde deskriptiv mit Hilfe von Häufigkeitstabellen ausgewertet.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht der Säuglinge**

Die Studie umfasste eine Population von 69 Säuglingen mit insgesamt 105 infantilen Hämangiomen, wobei das Geschlechterverhältnis mit 53 Mädchen (76,8%) zu 16 Jungen (23,2%) mit über 3:1 deutlich zugunsten der Mädchen ausfiel. Unter den Säuglingen befanden sich acht Frühgeborene (11,6%), die übrigen 61 Kinder wurden im Durchschnitt in der 39. Schwangerschaftswoche (39,3 Wochen  $\pm$  1,5, Median 40,0) geboren. Bei 12 Kindern (17,4%) war aus den Patientenakten ersichtlich, ob während der Schwangerschaft eine Tokolyse durchgeführt wurde. Dies war bei lediglich zwei Kindern der Fall. In den übrigen 10 Schwangerschaften kamen keine wehenhemmenden Medikamente zum Einsatz. Im Durchschnitt waren die Säuglinge, bei denen sich im weiteren Verlauf ein Hämangiom entwickelte, bei Geburt 3094,7 g  $\pm$  654,0 g schwer.

#### **3.1.2 Alter bei Erstvorstellung**

Im Durchschnittsalter von 10,3 Wochen (72,4  $\pm$  60,7 Tage, Median 56,0 Tage) wurden die Säuglinge erstmalig am Universitätsklinikum Würzburg vorgestellt. Etwa ein Fünftel (23,2%) wurde bereits innerhalb des ersten Lebensmonats vorstellig.

#### **3.1.3 Lokalisationen und Charakteristika der Hämangiome**

Die häufigsten Lokalisationen der 105 dokumentierten infantilen Hämangiome stellten mit 61,0% (n = 64) Gesicht und Kopfhaut dar (siehe Tabelle 2). Hierbei sind die Hämangiome der vier Kinder mit Hämangiomatosen (> 10 Hämangiome) nicht berücksichtigt.

Genauer waren das Auge inklusive Augenlid mit 15 Fällen (14,3%) und die übrige Gesichtshaut mit 16 Fällen (15,2%) am häufigsten betroffen.

Etwa ein Fünftel aller Hämangiome zeigte sich mit 17 Fällen (16,2%) im Bereich des Rumpfes, wobei diese häufiger an Rücken (9,5%) und Brust (6,7%) lokalisiert waren.

Vier Säuglinge (3,8%) wiesen Hämangiome im Genitalbereich auf, wobei vor allem Skrotum und Schamlippen betroffen waren.

20 der 105 Hämangiome (19,0%) befanden sich an den Extremitäten, darunter doppelt so viele (12,5%) an der oberen wie an der unteren Extremität (6,7%). Bevorzugte Stellen waren dabei mit je fünf Fällen (4,8%) Hand und Unterarm und in drei Fällen (2,9%) der Oberarm.

Zu bemerken ist, dass fünf Hämangiome lokalisationsüberschreitend waren. Bei zwei Kindern zeigte sich ein Hämangiom an der Nase, welches sich auf das Augenlid beziehungsweise auf die Wange ausdehnte. Ein Kind hatte ein Hämangiom an der Nasolabialfalte, welches auf Nase und Lippe übergriff. Zwei Hämangiome erstreckten sich über Unterarm und Handgelenk. Bei mehreren Hämangiomen eines Säuglings wurden alle Lokalisationen genannt. Sofern ein Säugling multiple Hämangiome aufwies, wurden diese in der entsprechenden Kategorie jeweils separat aufgelistet.

Tabelle 2: Lokalisationen der 105 Hämangiome bei 65 Säuglingen

<b>Lokalisationen der Hämangiome</b>			
<b>Kopf</b>	<b>64</b>	Gesichtshaut	16
		Auge	15
		Lippe	11
		Mundschleimhaut	4
		Nase	12
		Ohr	2
		behaarte Kopfhaut	4
<b>Rumpf</b>	<b>17</b>	Rücken	10
		Brust	7
		Bauch	0
<b>Genitoanalregion</b>	<b>4</b>	Skrotum / Vulva	3
		Anus	1
<b>Extremitäten</b>	<b>20</b>	Hand	5
		Unterarm	5
		Oberarm	3
		Fuß	2
		Unterschenkel	1
		Oberschenkel	4

In 31 Fällen (45,6%) handelte es sich um ein gemischt kutan-subkutanes Hämangiom. Ein Drittel (33,8%) aller Hämangiome hatte rein kutane Anteile. In weiteren 14 Fällen (20,6%) war das Hämangiom rein subkutan gelegen.

Bei vier Säuglingen (5,9%) wurde zusätzlich ein extrakutaner Befall festgestellt, wobei in allen Fällen die Leber betroffen war.

### 3.1.4 Vorbehandlung der Hämangiome

Bei 19 Säuglingen (27,5%) waren die Hämangiome zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Propranolol-Therapie bereits vorbehandelt. 13 Säuglinge (18,8%) waren vorab mittels Kryo- und 5 Säuglinge (7,2%) mittels Farbstofflasertherapie behandelt worden. Ein weiteres Kind (1,4%) hatte vor der Propranolol-Therapie sowohl eine Kryo- als auch eine Lasertherapie erhalten. Ein anderer Säugling wurde vor der Behandlung mit Propranolol am Universitätsklinikum Würzburg an einer anderen Klinik mit Syprol® (Propranolol-Saft) per os behandelt.

### 3.1.5 Indikation zur Propranolol-Therapie

Die häufigste Indikation für eine Propranolol-Therapie bestand in einer drohenden funktionellen Behinderung, die in 44 Fällen (63,8%) gegeben war (siehe Abbildung 2). Eine drohende kosmetische Beeinträchtigung durch das Hämangiom stellte mit 12 Säuglingen (17,4%) den zweihäufigsten Grund zur Betablocker-Therapie dar.

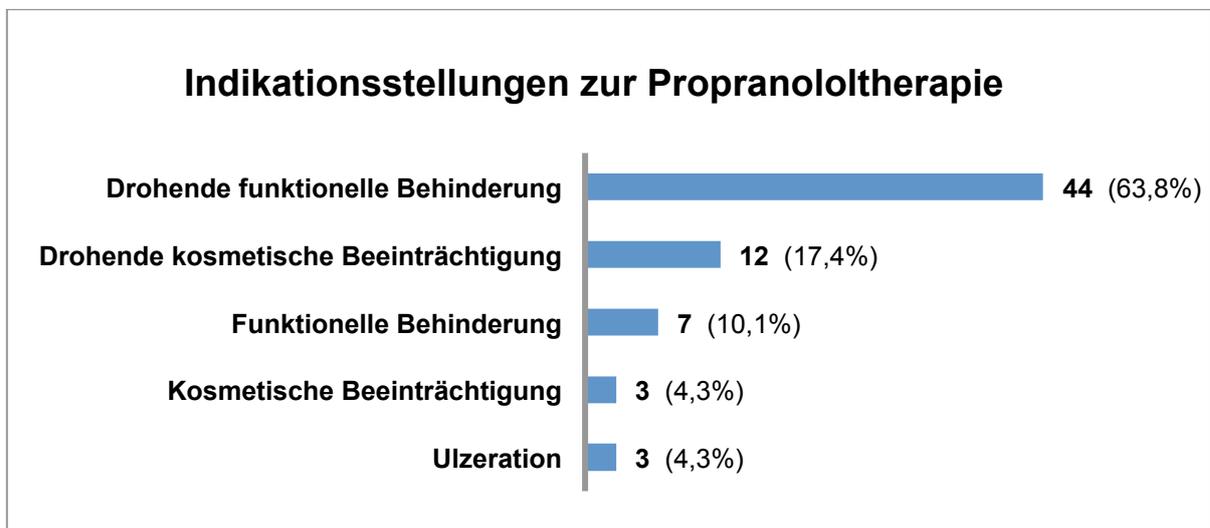


Abbildung 2: Indikationen für die Therapie mit Propranolol bei 69 Säuglingen.

### 3.1.6 Therapiebeginn

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hatten die Säuglinge ein Durchschnittsalter von 15,3 Wochen (106,5 ± 58,2 Tage, Median 91,0 Tage) (siehe Abbildung 3).

Dabei waren das jüngste Kind drei Wochen und das älteste 9,3 Monate alt (280 Tage).

Bei den Säuglingen mit sechs und mehr Hämangiomen wurde früher mit der Therapie begonnen als bei Kindern, die fünf oder weniger Hämangiome aufwiesen (Alter: 41 Tage versus 107 Tage). Aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Trend nicht signifikant ( $p = 0,193$ ,  $\eta = 0,222$ ).

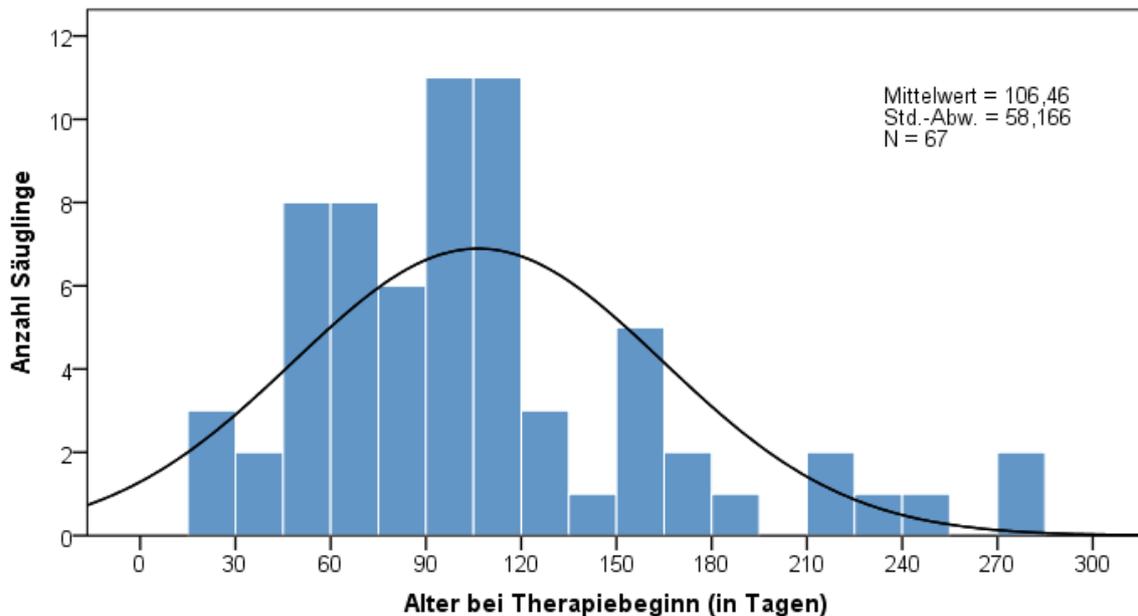


Abbildung 3: Alter der 67 Säuglinge bei Beginn der Propranolol-Therapie in Tagen.

In 12 Fällen (22,6%) wurde direkt nach Erstvorstellung mit der Propranololgabe begonnen. Bei den übrigen Säuglingen wurde die Indikation bei Wiedervorstellung nach durchschnittlich einem Monat (27,6 Tage  $\pm$  38,0) gestellt. Bei 17 Säuglingen waren keine detaillierten Zeitangaben verfügbar.

Bei 61 Säuglingen (88,4%) wurde die Medikation in zwei Tagesdosen verabreicht. In sieben Fällen (10,1%) wurde die Therapie kurzzeitig auf drei bis vier Dosen pro Tag verteilt, um aufgetretene Nebenwirkungen wie Trinkunlust zu minimieren. In einem Fall war keine Angabe zur Dosierung verfügbar.

Im Rahmen der ersten stationären Propranololgaben zeigten sich bei vier Säuglingen Symptome, die allerdings in keinem Fall zu einem Therapieabbruch führten. Bei einem Säugling wurde eine relative Hypotonie festgestellt, die sich

durch eine Anpassung von zwei auf vier Tagesdosen besserte. Ein weiteres Kind entwickelte Fieber, welches durch Paracetamol gesenkt werden konnte. Bei einem anderen Kind traten Fieber und dünnflüssige Stühle mit Blutbeimengungen auf. In einem weiteren Fall wurde eine vorübergehende leichte Gewichtsabnahme nach Therapiebeginn beobachtet, welche sich im Verlauf rasch besserte.

### **3.1.7 Ansprechen der infantilen Hämangiome auf die Propranolol-Therapie**

Der klinische Verlauf des Hämangioms unter Propranolol wurde zu drei Messzeitpunkten im Vergleich zum Ausgangsbefund bestimmt, nämlich bei Erstvorstellung ca. vier Wochen nach Beginn der Behandlung, bei Therapieende und bei der Abschlusskontrolle des Residualbefundes nach etwa einem Jahr.

Die **erste Wiedervorstellung** der Säuglinge **nach Therapiebeginn** erfolgte nach durchschnittlich 30 Tagen ( $29,7 \pm 18,7$  Tage, Median 28,0 Tage) Propranolol-Einnahme. Etwa die Hälfte aller Säuglinge (52,9%) wurde in einem Zeitraum zwischen 18 und 32 Tagen nach Therapiebeginn wieder vorstellig.

Bei der ersten ambulanten Kontrolle nach Beginn der Therapie zeigte sich bei den meisten Säuglingen (88,4%) eine eindeutige Regression des Hämangioms (siehe Tabelle 3). Eine Progredienz des Hämangioms – wie ohne Therapie zu erwarten – war in keinem Fall eingetreten.

Tabelle 3: Hämangiombefunde bei 69 Säuglingen bei erster Wiedervorstellung durchschnittlich 30 Tage nach Therapiebeginn.

<b>Gesamteindruck 30 Tage nach Therapiebeginn</b>		
	<b>Anzahl Säuglinge</b>	<b>%</b>
<b>erheblich gebessert</b>	45	65,2
<b>mäßig gebessert</b>	16	23,2
<b>gering gebessert</b>	6	8,7
<b>konstant</b>	2	2,9
<b>progredient</b>	0	0
<b>Gesamt</b>	69	100,0

Die stärksten Veränderungen in der anfänglichen Therapiephase bestanden in 46 Fällen (67,6%) in einer Aufhellung und in 45 Fällen (65,2%) in einem Rückgang der Erhabenheit des Hämangioms. Die Tiefenausdehnung hatte sich anfangs bei 33 Säuglingen (48,5%) erheblich gebessert.

Bei der ersten Verlaufskontrolle etwa 2 Monate (durchschnittlich 54,8 Tage) nach **Beendigung der Therapie** war in 59 Fällen (85,5%) eine erhebliche Regression des Hämangioms durch Propranolol eingetreten (siehe Tabelle 4). Bei sechs Kindern (8,7%) wurde bei Therapieende eine mäßige Besserung und bei zwei Säuglingen (2,9%) eine geringe Besserung beobachtet. Bei zwei Kindern (2,9%) zeigte sich bei der ersten Wiedervorstellung nach Therapieende ein progredienter Befund, weswegen eine erneute Propranolol-Behandlung begonnen wurde (weiteres siehe Abschnitt 3.1.12). Die deutlichsten Verbesserungen bestanden im Abflachen und in der Volumenreduktion.

Tabelle 4: Hämangiombefunde bei 69 Säuglingen bei Ende der Propranolol-Therapie (nach durchschnittlich 9 Monaten Therapiedauer).

<b>Gesamteindruck bei Therapieende</b>		
	<b>Anzahl Säuglinge</b>	<b>%</b>
<b>erheblich gebessert</b>	59	85,5
<b>mäßig gebessert</b>	6	8,7
<b>gering gebessert</b>	2	2,9
<b>konstant</b>	0	0
<b>progredient</b>	2	2,9
<b>Gesamt</b>	69	100,0

Zur **letzten Kontrolluntersuchung** durchschnittlich 7,8 Monate (233,0 Tage  $\pm$  137,5) **nach Beendigung der Therapie** waren 56 der insgesamt 69 Patienten vorstellig. Bei den meisten Kindern (87,5%) zeigte sich nach Absetzen von Propranolol eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zum Therapiebeginn (siehe Tabelle 5). Bei vier Kindern (7,1%) zeigte sich eine mäßige, in zwei Fällen (3,6%) eine geringe Besserung. Ein konstanter Befund wurde in keinem Fall beobachtet. Ein progredienter Befund zeigte sich bei zwei Kindern, bei denen nach Therapieende eine erneute Therapie mit Propranolol begonnen wurde. Bei einem Kind kam es nach Absetzen der zweiten Propranolol-Therapie zwar zu keinem Rebound, allerdings trat etwa ein halbes Jahr später ein überraschend ausgeprägtes Rezidiv an Nasenspitze und Philtrum auf. Das zweite Kind hatte ein ulzerierendes Hämangiom am Oberschenkel, was bereits vorgängig fünf Mal mittels Laser frustran therapiert wurde und nach Absetzen der Propranolol-Therapie einen nicht spontan regredienten Rebound zeigte.

Tabelle 5: Hämangiombefunde bei 56 Säuglingen bei letzter Wiedervorstellung durchschnittlich 8 Monate nach der letzten Propranololgabe. WV = Wiedervorstellung.

<b>Gesamteindruck bei letzter WV nach Therapieende</b>		
	<b>Anzahl Säuglinge</b>	<b>%</b>
<b>erheblich gebessert</b>	49	87,5
<b>mäßig gebessert</b>	4	7,1
<b>gering gebessert</b>	2	3,6
<b>konstant</b>	0	0
<b>progredient</b>	1	1,8
<b>Gesamt</b>	56	100

Bei der letzten Wiedervorstellung der 56 Patienten zeigte sich eine ähnliche Besserung in allen drei Qualitäten: Farbe (in 47 Fällen erheblich gebessert), Erhabenheit (in 48 Fällen erheblich gebessert) und Volumen (in 46 Fällen erheblich gebessert).

Die besten Ergebnisse zeigten Säuglinge mit rein subkutanen Hämangiomen (n = 14), bei denen es in 78,6% der Fälle zu einer erheblichen Verbesserung unter Propranolol kam (Abbildungen 5, 14). Kutan-subkutan gemischte Hämangiome (n = 31) zeigten in 67,7% eine erhebliche Verbesserung (Abbildungen 10-13), wohingegen bei rein kutanen Befunden (n = 23) mit 52,2% weniger deutliche Verbesserungen zu verzeichnen waren (Abbildungen 6, 9). Diese Unterschiede sind allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant.

Abbildungen 4-14: A: klinischer Befund bei Therapiebeginn  
 B: klinischer Befund einen Monat nach Therapiebeginn  
 C: klinischer Befund ein Jahr nach Therapieende  
 (Abb. der Universitätskinderklinik Würzburg)



Abbildung 4: Fotodokumentation des Verlaufs eines subkutanen infantilen Hämangioms am linken Oberlid unter Propranolol-Therapie.



Abbildung 5: Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms am rechten Unterlid unter Propranolol-Therapie.



Abbildung 6: Fotodokumentation des Verlaufs eines subkutanen infantilen Hämangioms am linken Oberlid unter Propranolol-Therapie.



Abbildung 7: Fotodokumentation des Verlaufs eines segmentalen kutanen infantilen Hämangioms in der linken Temporalregion unter Propranolol-Therapie.

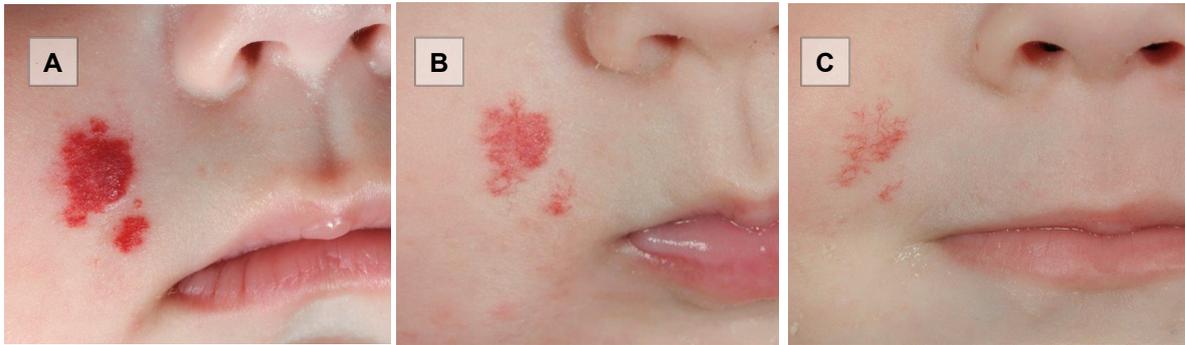


Abbildung 8: Fotodokumentation des Verlaufs eines kutanen infantilen Hämangioms in der rechten Nasolabialfalte unter Propranolol-Therapie.



Abbildung 9: Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms paranasal rechts unter Propranolol-Therapie.

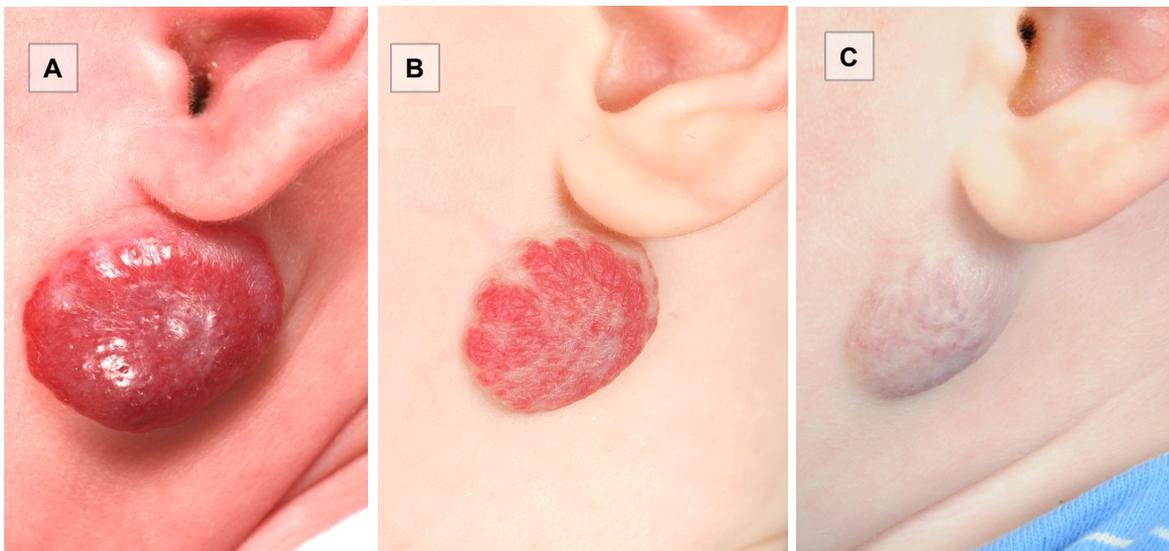


Abbildung 10: Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms unterhalb des linken Ohres unter Propranolol-Therapie.

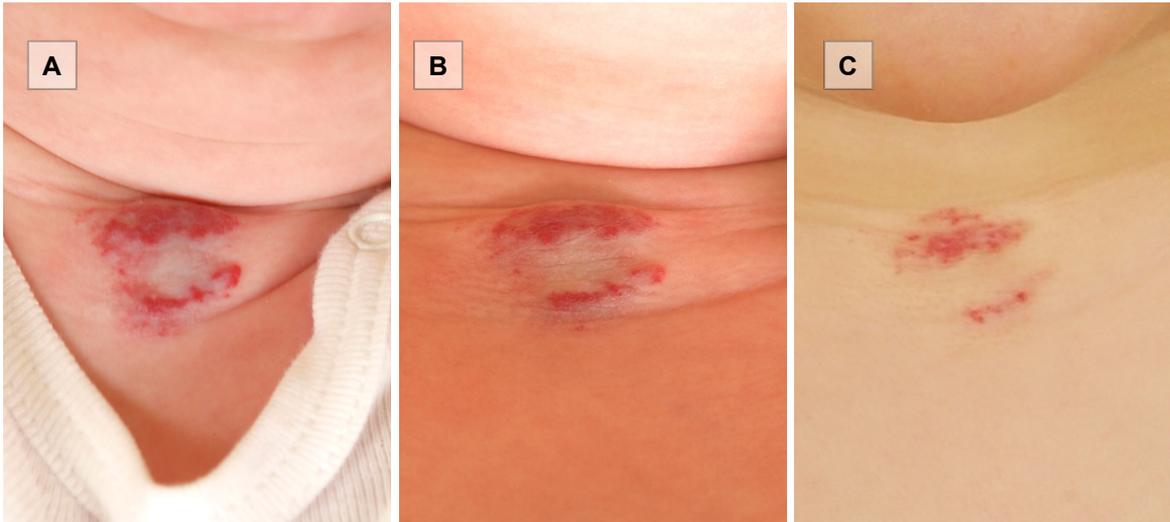


Abbildung 11: Fotodokumentation des Verlaufs eines gemischt kutan-subkutanen infantilen Hämangioms am Jugulum unter Propranolol-Therapie.

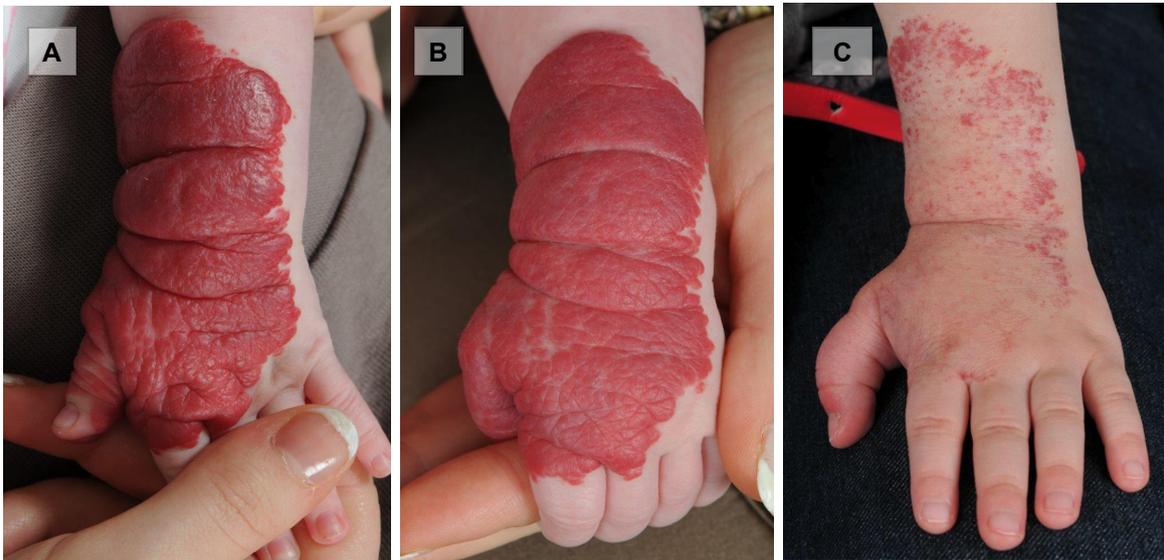


Abbildung 12: Fotodokumentation des Verlaufs eines segmentalen kutanen infantilen Hämangioms am linken Unterarm und Handrücken unter Propranolol-Therapie.

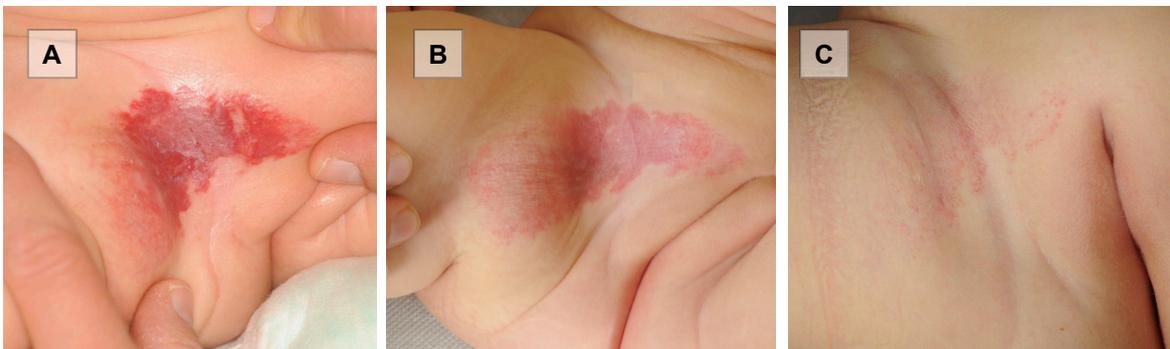


Abbildung 13: Fotodokumentation des Verlaufs eines beginnend ulzerierenden infantilen Hämangioms in der rechten Leistenregion unter Propranolol-Therapie.

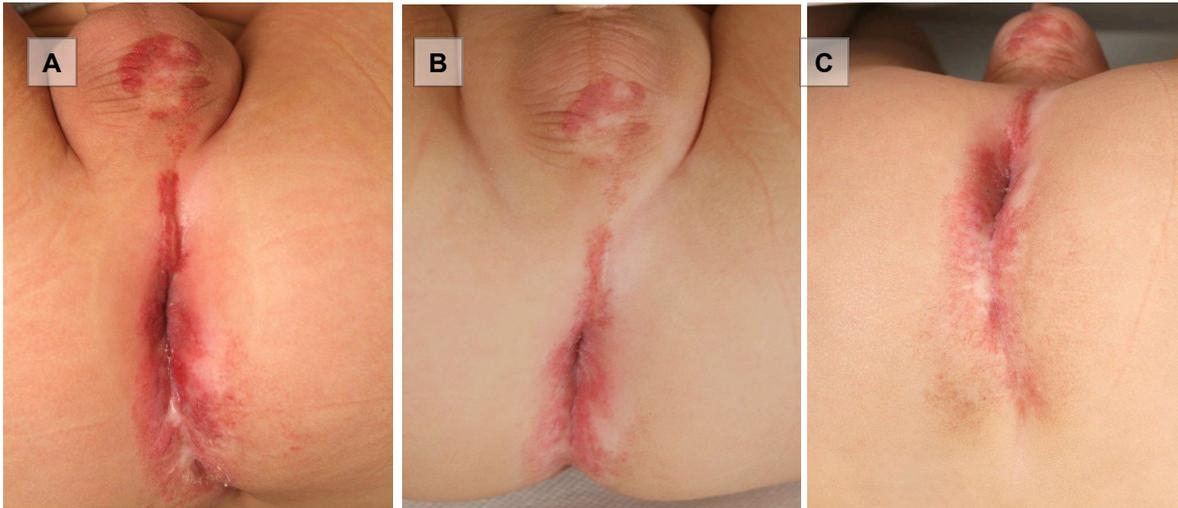


Abbildung 14: Fotodokumentation des Verlaufs eines beginnend ulzerierenden infantilen Hämangioms perianal und skrotal unter Propranolol-Therapie.

Bei der Fragestellung, ob ein früherer Behandlungsbeginn mit einem besseren Therapieergebnis verbunden war, zeigte sich kein einheitlicher Trend. Bei einem frühen Behandlungsbeginn ist allerdings von einer fortgeschritteneren Manifestation auszugehen, bei der ein Behandlungserfolg tendenziell deutlicher zu sehen war. Die Therapie wurde bei Säuglingen, bei denen eine erhebliche Regression des Hämangioms zu verzeichnen war, durchschnittlich im Alter von 4,5 Monaten ( $135,6 \pm 126,2$  Tage) begonnen. Bei Säuglingen, die nur eine mäßige Besserung des Befundes zeigten, wurde die Therapie durchschnittlich früher, nämlich im Alter von 2,6 Monaten ( $78,3 \pm 21,9$  Tage) initiiert. Bei einer geringen Besserung durch Propranolol waren die Säuglinge bei Beginn der Behandlung wiederum mit einem Durchschnittsalter von 3,7 Monaten ( $112,0 \pm 85,8$  Tage) älter. Demnach korreliert das Alter bei Therapiebeginn nur schwach mit dem Gesamteindruck bei der ersten Wiedervorstellung nach durchschnittlich einem Monat. Aufgrund der geringen Zusammenhangsstärke (Spearman-Rho = 0,147) und der geringen Fallzahl ist die Korrelation aber nicht signifikant.

### 3.1.8 Unterbrechungen der Therapie

Bei 13 Kindern (18,8%) wurde die Propranololgabe im Laufe der Behandlung kurzfristig unterbrochen. Die Unterbrechung reichte von zwei Tagen aufgrund von obstruktiven Symptomen bis hin zu vier Wochen bei einem Säugling mit schwerer

Bronchitis. In der vierwöchigen Behandlungspause war eine diskrete Befundzunahme des Hämangioms zu beobachten.

Zu Problemen bei der Verabreichung des Medikamentes kam es bei sieben Kindern (10,1%). Dabei handelte es sich in vier Fällen um eine temporäre Nahrungsverweigerung des Säuglings und damit unsichere Einnahme des Medikamentes. In weiteren drei Fällen wurde die Handhabung des Medikamentes mit Öffnen der Kapseln und anschließender Verabreichung mit der Muttermilch als umständlich beschrieben.

### 3.1.9 Nebenwirkungen unter Propranolol

Bei 24 Säuglingen (35,3%) kam es laut Dokumentation in der Patientenakte im Laufe der Therapie zu mindestens einer der mit Propranolol assoziierten Nebenwirkungen. 13 Kinder (19,1%) litten an mehr als nur einer Nebenwirkung. Diese Nebenwirkungen wurden von den Eltern in der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde erfragt und auch aktiv berichtet.

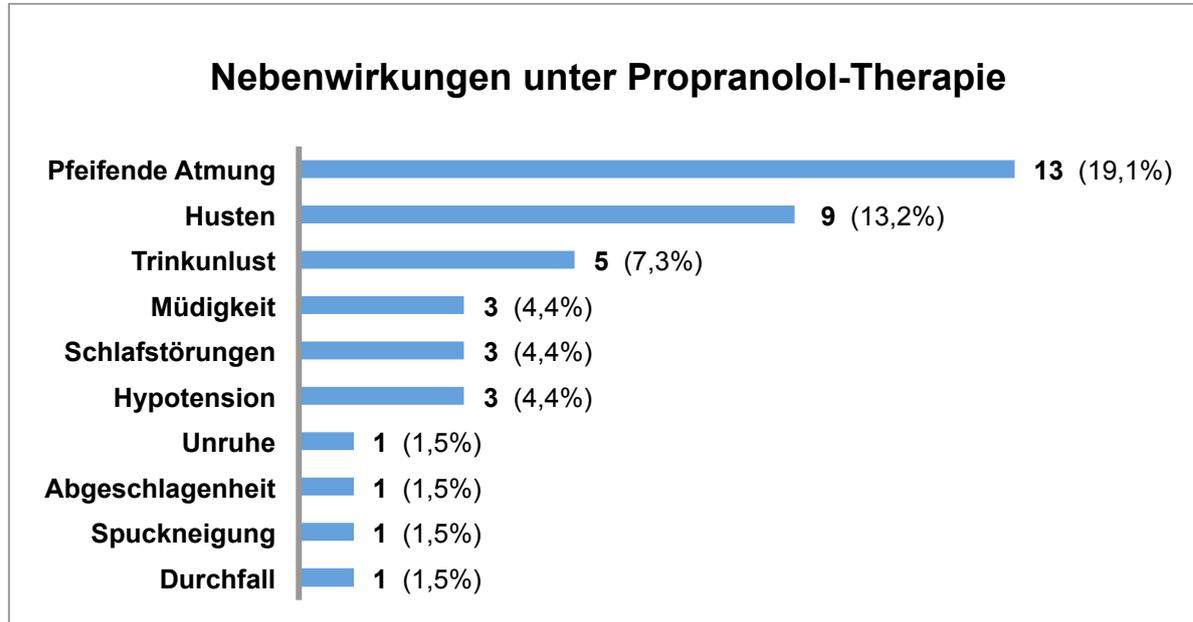


Abbildung 15: Nebenwirkungen bei 68 Säuglingen unter Propranolol-Therapie laut Patientenakten.

Respiratorische Probleme wie eine „pfeifende Atmung“ wurden bei 13 Kindern (19,1%) als häufigste Nebenwirkung der Behandlung mit dem nicht-selektiven

Betablocker beobachtet. Nachfolgend wurden Husten in neun Fällen (13,2%) und Trinkunlust in fünf Fällen (7,3%) als Nebenwirkungen berichtet. Seltener wurden Müdigkeit, Schlafstörungen oder Alpträume sowie eine Hypotension unter der Therapie dokumentiert. Unruhe, Abgeschlagenheit, Spuckneigung und Durchfall wurden vereinzelt beobachtet. Kalte Extremitäten, gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Blähungen oder Stuhlverhalt, sowie eine Bradykardie, Hypoglykämie oder erhöhte Krampfneigung wurden bei keinem Säugling in der Akte dokumentiert. Eine schwerwiegende Nebenwirkung konnte in keinem Fall beobachtet werden. Bei einem Kind waren keine Daten verfügbar.

### **3.1.10 Behandlungsdauer und Ausschleichphase**

Die Säuglinge wurden mit Ausnahme von zwei Kindern, bei denen keine genaue Dokumentation der Therapiedauer vorlag, im Durchschnitt 8,7 Monate ( $260,8 \pm 62,9$  Tage) lang mit Propranolol therapiert. Die kürzeste Dauer der Behandlung umfasste 9 Wochen (63 Tage) bei einem Säugling mit einem beginnend ulzerierenden Hämangiom perianal und skrotal (siehe Abbildung 8), wobei das Kind bei Therapiebeginn bereits 9 Monate (280 Tage) alt war und es innerhalb kürzester Zeit zu einer erheblichen Verbesserung des Hämangioms kam. Ein Säugling mit diversen gemischt kutan-subkutanen Hämangiomen an Zunge, Lippe, Kinn sowie präaurikulär und zervikal wurde über die längste Dauer von 14 Monaten (441 Tagen) therapiert. Die Hämangiome besserten sich unter der Behandlung erheblich, allerdings waren sie initial so stark ausgeprägt, dass eine längere Therapie als bei den übrigen Säuglingen erfolgte.

Die meisten Kinder (38,2%) wurden über eine Dauer von 220 bis 260 Tagen behandelt, wobei der Mittelwert bei etwa 9 Monaten ( $260,8$  Tage) lag (siehe Abbildung 16). Vier Kinder wurden länger als ein Jahr therapiert. Das Durchschnittsalter der Kinder bei Beendigung der Propranolol-Therapie lag bei 12,2 Monaten ( $365,0$  Tage  $\pm 58,2$ , Median 367,5). In drei Fällen war das Therapieende nicht genau dokumentiert.

Kinder mit fünf oder weniger Hämangiomen wurden durchschnittlich 8,5 Monate behandelt ( $255,9$  Tage  $\pm 60,6$ ), wohingegen Kinder mit 6–10 Hämangiomen kürzer ( $247,3$  Tage  $\pm 21,4$ ) und solche mit mehr als 10 Hämangiomen länger ( $344,8$  Tage

± 65,3) therapiert wurden. Diese Gruppen unterschieden sich trotz der geringen Gruppengrößen signifikant voneinander ( $p = 0,019$ ). Eta zeigt mit 0,340 einen schwachen bis mittleren Effekt an. Fasst man die beiden Gruppen bis zu 10 Hämangiomen zusammen, bleibt der Effekt erhalten ( $p = 0,005$ ). Damit zeigt sich, dass sich in erster Linie die Fälle mit sehr vielen Hämangiomen von den übrigen Fällen unterscheiden. Die Effektstärke ist mit Eta 0,339 fast identisch zu Analysen mit allen drei Einzelgruppen.

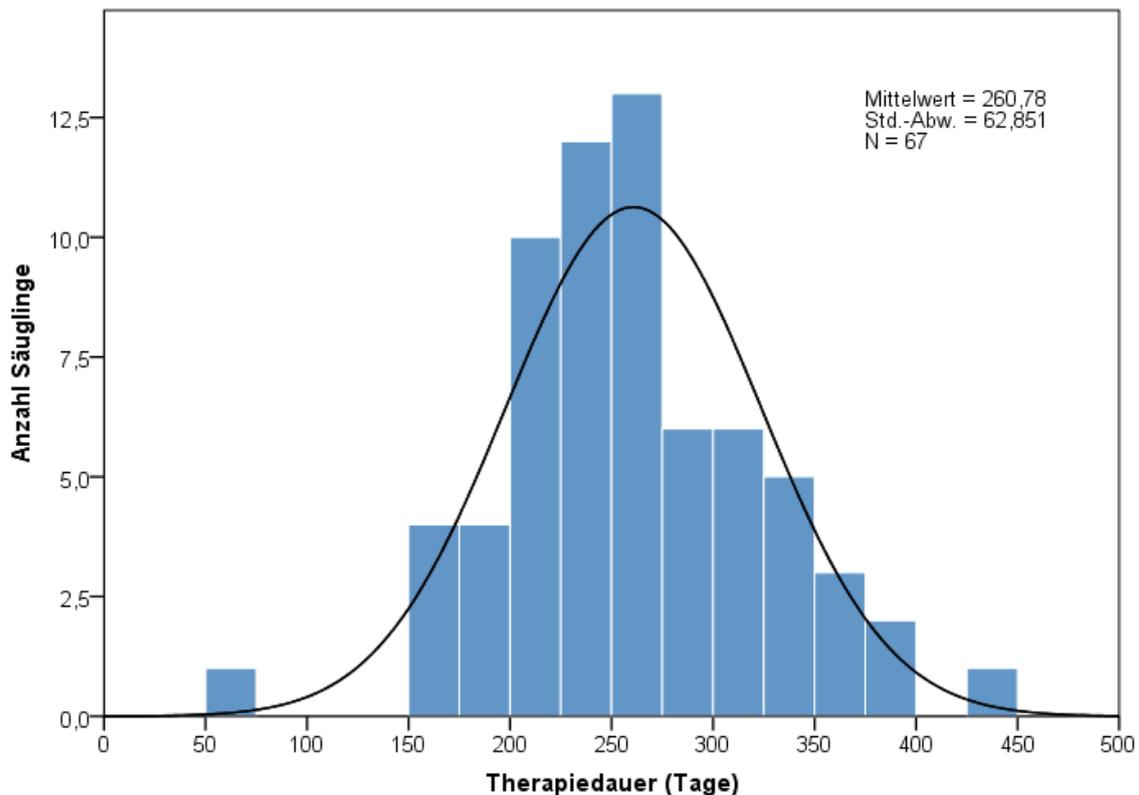


Abbildung 16: Gesamtdauer der Propranolol-Therapie bei 67 Patienten.

Nach einer Ausschleichphase von durchschnittlich zwei Wochen (14,5 Tage  $\pm$  5,0, Median 14,0) mit nur halber Tagesdosis wurde die Therapie beendet. Die längste Dauer, in der das Medikament ausgeschlichen wurde, betrug 28 Tage. Bei sieben Kindern waren keine genauen Angaben zur Dauer des Ausschleichens der Medikation verfügbar.

### **3.1.11 Gewichts- und Längenwachstum unter Propranolol**

Da Propranolol zur verminderten Nahrungsaufnahme („Trinkunlust“) führen kann, wurden regelmäßige Wachstumskontrollen durchgeführt. Nach Maßgabe der Perzentilen der Gewichtsentwicklung zeigte sich bei 18 Kindern (28,6%) eine relative Gewichtsabnahme unter der Therapie. Die meisten Kinder (69,8%) wiesen unter Propranolol eine perzentilenkonforme Gewichtszunahme auf. Ein Kind (1,6%) nahm unter der Behandlung, verglichen mit der Perzentile des Ausgangsgewichts bei Therapiebeginn, übermäßig zu. Bei sechs Kindern waren die Gewichtsangaben unbekannt.

Die Auswertung des Längenwachstums ergab bei 8 Kindern (12,9%) eine unzureichende Größenzunahme unter Behandlung mit Propranolol. Die meisten Kinder (82,3%) zeigten ein perzentilenkonformes Längenwachstum, und drei Säuglinge (4,8%) lagen über dem erwarteten Größenwachstum.

Vergleicht man die Werte der Kinder (26,4%) mit ausgebliebener Gewichts- bzw. Längenzunahme mit ihren jeweiligen Ausgangswerten bei Beginn der Therapie, so zeigte sich, dass sich fast alle (92,2%) Kinder nach Absetzen von Propranolol wieder entlang ihrer Perzentile weiterentwickelt hatten. Ein Kind (7,1%) war nach Absetzen der Medikation schwerer als perzentilenkonform erwartet. Bei keinem Kind wurde eine weitere Gewichtsabnahme/-stagnation nach Beendigung der Therapie beobachtet.

Die meisten Kinder, die unter Therapie nicht regelrecht an Gewicht zugenommen hatten (71,4%), zeigten schon bei Geburt ein relativ geringes Gewicht. Bei vier Kindern (28,6%) trat unter Therapie eine relative Gewichtsabnahme auf. Bei sieben Kindern (13,2%) nahm die Körperlänge unter Propranolol-Behandlung nicht proportional zu, was nach Therapieende unverändert blieb.

### **3.1.12 Rebound nach Therapieende**

Durchschnittlich zwei Monate (59,3 Tage  $\pm$  29,7) nach dem Ende der Therapie wurden die Kinder zur Befundkontrolle erneut in der interdisziplinären Sprechstunde vorgestellt. Dabei zeigte sich bei 28 Säuglingen (40,6%) ein Rebound eines oder mehrerer Hämangiome in Form einer erneuten Zunahme der Farbintensität und / oder des Volumens. Unterteilt man die Beobachtungen in

verschiedene Schweregrade, ließ sich bei 22 Kindern (31,9%) eine geringe, bei vier Säuglingen (5,8%) eine mäßige und bei zwei Kindern (2,9%) eine erhebliche Progredienz der Hämangiome nach Therapieende verzeichnen. Bei 23 der 28 Säuglinge (82,1%), die nach Beendigung der Behandlung mit Propranolol eine erneute Zunahme des Hämangioms zeigten, war der Rebound allerdings im Verlauf wieder rückläufig. Bei den übrigen fünf Kindern (17,9 %) blieb eine Regression während des Nachbeobachtungszeitraums aus.

Bei den beiden Kindern, bei denen die Hämangiome nach Absetzen der Propranolol-Therapie deutlich progredient waren, wurde eine erneute Behandlung mit Propranolol angesetzt. Bei einem Kind wurde nach einer 51-wöchigen Propranolol-Behandlung (Alter bei Absetzen: 1 Jahr und 4 Monate) eine erneute Therapie begonnen. Kurz nach dem erneuten Absetzen von Propranolol kam es nicht zeitnah zu einem Rebound-Effekt, allerdings trat etwa 6 Monate später ein unerwartet ausgeprägtes Rezidiv im Bereich der Nasenspitze und des Philtrums auf. Daraufhin wurde eine erneute Propranolol-Therapie angesetzt, die über 18 Wochen andauerte. Die Therapie wurde nebenwirkungsfrei vertragen, der Effekt der Rezidiv-Behandlung sei allerdings gering gewesen. Konstant waren teleangiektatische Veränderungen im Bereich von Philtrum, Naseneingang und Lippenrot erkennbar sowie eine prominente Nasenspitze und kleinste Gefäßektasien vor allem an der linken Augenbraue. Ein Rebound nach Beendigung der Therapie wurde nicht beobachtet. Ein anderer Säugling wurde wegen eines großen ulzerierenden Hämangioms am linken Oberschenkel nach vorangegangener fünfmaliger frustranter Lasertherapie über 32 Wochen mit Propranolol therapiert. Da es nach Absetzen des Propranolols im Alter von 15 Monaten zu einem ausgeprägten Rebound kam, wurde eine erneute Propranolol-Therapie begonnen, die über 22 Wochen fortgesetzt wurde. Die Therapie wurde nebenwirkungsfrei vertragen. Der Lokalbefund bildete sich hierunter weiter zurück mit kosmetisch akzeptablen Residuen.

Zudem wurde untersucht, ob ein Rebound abhängig von der Therapiedauer war. Dabei zeigte sich keine Auswirkung der Therapiedauer auf eine erneute Progredienz des Hämangioms nach Therapieende (Rebound:  $267,5 \pm 62,5$  Tage Therapiedauer, kein Rebound:  $259,2 \pm 62,6$  Tage Therapiedauer). Des weiteren wurde analysiert, ob ein Rebound abhängig war vom Alter des Säuglings bei

Anfang und Ende der Propranolol-Therapie. Patienten, bei denen die Therapie frühzeitig ( $< 3$  Monate alt,  $91,5 \pm 48,4$  Tage) begonnen wurde, neigten vermehrt zu einem Rebound als Ältere ( $> 4$  Monate alt,  $131,8 \pm 115,6$  Tage). Diese Tendenz war nicht signifikant ( $p = 0,090$ ). Betrachtet man das Alter der Säuglinge bei Therapieende, zeigt sich, dass Kinder mit Rebound durchschnittlich 51 Wochen ( $358,35 \pm 58,4$  Tage) und diejenigen ohne Rebound im Schnitt 53 Wochen ( $371 \pm 61,7$  Tage) alt waren. Da dieser Unterschied nicht signifikant war ( $p = 0,413$ ), lässt sich nicht daraus schließen, dass Kinder, die bei Therapieende älter sind, seltener zu einem Rebound neigen.

## **3.2 Auswertung des Fragebogens**

### **3.2.1 Patientenkollektiv der Befragung**

Insgesamt wurden von 69 an die Eltern versandten Fragebögen 45 (65,2 %) ausgefüllt retourniert. Um zu prüfen, ob die im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde erhobenen Daten mit den subjektiven Beobachtungen der Eltern übereinstimmten, wurde jeder Fragebogen mit den entsprechenden klinischen Daten systematisch verglichen und analysiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

### **3.2.2 Zufriedenheit mit dem Aufklärungsgespräch (Frage 1)**

Der erste Teil des Fragebogens zielte darauf ab zu erfahren, wie gut sich die Eltern der betroffenen Säuglinge, die am Universitätsklinikum Würzburg betreut wurden, über Hämangiome und deren Behandlung aufgeklärt fühlten. Hierbei wurden Schulnoten von eins bis sechs vergeben, wobei eine Eins einer vollen Zufriedenheit und eine Sechs einer völligen Unzufriedenheit entsprach.

Bei der Frage nach Informationen über den Wachstumsverlauf von Hämangiomen und mögliche Therapieoptionen vergaben die Elternpaare eine Durchschnittsnote von 1,6 (Tabelle 6). Der Wissensstand, den die Eltern über den Ablauf der Propranolol-Therapie hatten, wurde mit der Note 1,3 bewertet. Ihren Kenntnisstand

über mögliche unerwünschte Effekte von Propranolol beurteilten die Eltern mit einer Durchschnittsnote von 1,8.

Tabelle 6: Elterliche Bewertung der Aufklärung über infantile Hämangiome, Therapieoptionen, Ablauf der Propranolol-Therapie und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung

<b>Aufklärung über</b>				
	<b>Wachstums- kinetik</b>	<b>Therapie- optionen</b>	<b>Ablauf der Propranolol- Therapie</b>	<b>Neben- wirkungen unter Propranolol- Therapie</b>
<b>Durchschnitts- note</b>	1,6	1,6	1,3	1,8

### **3.2.3 Bedenken der Eltern über die Therapie (Frage 2 - 4)**

Die Frage nach eventuellen Bedenken bezüglich der Behandlung ihrer Kinder mit Propranolol bejahten 27 Eltern (60,0%). Angegeben wurden dabei Angst vor Nebenwirkungen (88,9%) und eventuellen Spätfolgen (11,1%). Die Sorge, Propranolol würde ihrem Kind schaden können, wurde lediglich in einem Fall (2,2%) als sehr groß beschrieben, der Großteil der Eltern (40,0%) äußerte mäßige Bedenken (Mittelwert  $3,11 \pm 0,895$ ). Die Befürchtung entstehender Probleme durch das Hämangiom ohne Behandlung war meist größer als die Angst vor Nebenwirkungen. Hier gaben 39 Eltern (86,7%) sehr große bis große Sorgen an (Mittelwert  $1,64 \pm 0,75$ ) (Abbildung 17).

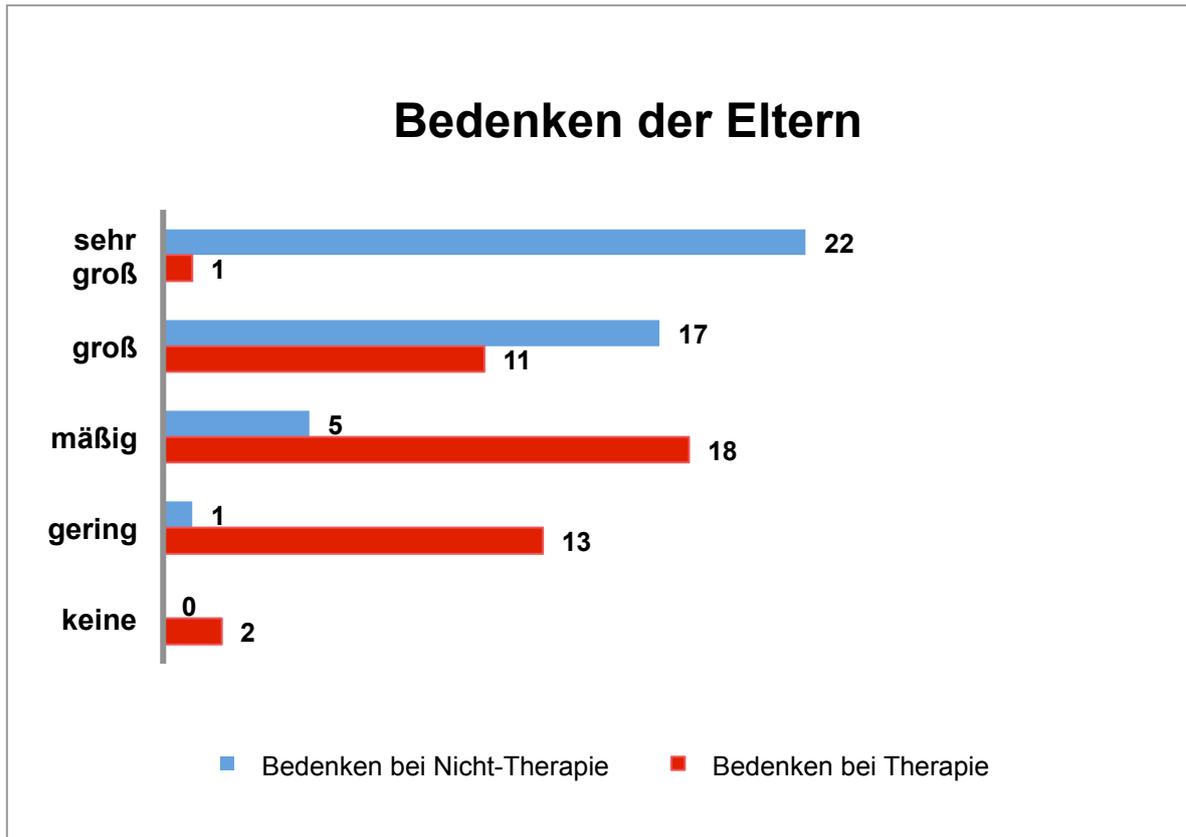


Abbildung 17: Elterliche Bedenken, ein Hämangiom ihres Kindes nicht behandeln zu lassen im Vergleich zu Bedenken vor einer Therapie mit Propranolol.

### 3.2.4 Probleme bei der Verabreichung des Medikamentes und Unterbrechungen (Frage 6 - 7)

Probleme bei der Verabreichung der Medikation wurden in 86,7% der Fälle verneint. In den sechs Fällen (13,3%), in denen eine erschwerte Gabe beschrieben wurde, handelte es sich bei der Hälfte der Fälle um eine Verweigerung der Einnahme von Seiten der Kinder. Weitere zwei Elternpaare (2,8%) beschrieben einen erschwerten Umgang mit den Kapseln, in denen das Medikament enthalten war.

In 14 Fällen (31,1%) – einmal mehr als in der Sprechstunde dokumentiert – wurde angegeben, dass die Therapie unterbrochen wurde. Grund für eine Pausierung der Medikation war in zwei Dritteln der Fälle (64,3%) eine Atemwegsinfektion des Säuglings. In den übrigen Fällen beschrieben die Eltern, teils vergessen zu haben,

dem Kind die Medikation zu verabreichen. Ein Elternpaar (2,2%) gab zudem an, es habe einen Auslassversuch unternommen, um zu schauen, ob das Hämangiom erneut wachsen würde, was sich bestätigte.

### **3.2.5 Nebenwirkungen unter Propranolol (Frage 8 - 9)**

Bei der Frage, wie ihr Kind die Behandlung mit Propranolol insgesamt vertragen habe, vergab kein Elternpaar Noten schlechter als „gut“. Mehr als zwei Drittel (72,1%) beschrieben die Verträglichkeit des Medikamentes sogar als „sehr gut“.

In den 45 retournierten Fragebögen wurden von den Eltern bei etwa der Hälfte der Kinder (24 Kinder = 53,3%) Nebenwirkungen angegeben (Abbildung 18). Dabei gaben die Eltern bei ihren Kindern stets mehr Nebenwirkungen an, als in den Patientenakten der interdisziplinären Sprechstunde vermerkt wurden. Eine deutliche Diskrepanz zeigte sich bei den Fragen nach Abgeschlagenheit (12 Angaben mehr, 28,9%), Müdigkeit (10 Angaben mehr, 22,2%), Schlafstörungen (8 Angaben mehr, 17,8%), Unruhe (6 Angaben mehr, 15,6%) sowie kalten Extremitäten (6 Angaben mehr, 13,3%). Im Gegensatz dazu wurden in der Sprechstunde als häufigste Nebenwirkungen eine „pfeifende Atmung“ (18,8%), Husten (13,0%) und Trinkunlust (7,2%) dokumentiert.

In sieben Fällen (15,6%) gaben die Eltern der Säuglinge in den Fragebögen weniger Nebenwirkungen an, als im Rahmen der Sprechstunde erfasst wurden. Zu bemerken ist dabei, dass manche Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit oder Unruhe bei einem Säugling schwer objektivierbar sind, sodass eine mögliche Diskrepanz auch durch die subjektiv divergente Beobachtung von Untersucher und Elternpaar zustande gekommen sein kann. Bei Nachfrage nach der Dauer der jeweiligen Symptome war zu beobachten, dass die meisten Nebenwirkungen, speziell Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Unruhe, Husten und „pfeifende“ Atmung, vorwiegend über eine Zeitspanne von lediglich einigen Tagen auftraten. Dagegen wurden kalte Extremitäten bei der Hälfte der betroffenen Kinder wochenlang beobachtet. Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Trinkunlust und Spuckneigung dauerten über einen Zeitraum von mehreren Monaten an.

Auf die Frage nach weiteren von den Eltern beobachteten Nebenwirkungen wurden bei vier Kindern trockene Haut, Wachstumsstörungen sowie Essstörungen

aufgrund zu hoher Einzeldosen angegeben. Bei Auftreten der in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen ließen allerdings nur die Eltern von sechs Säuglingen (14,0%) die Beschwerden vom Kinderarzt abklären. Zusammenfassend zeigte sich, dass laut Patientenakten die häufigsten Nebenwirkungen in respiratorischen Problemen wie obstruktive Atmung und Husten bestanden, wohingegen der Fragebogen eine deutliche Verlagerung hin zu vegetativen Symptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit ergab. Hypotension, Bradykardie und Hypoglykämie wurden im Fragebogen nicht abgefragt, zumal keine häuslichen Messungen erfolgten.

## Angaben über Nebenwirkungen in Patientenakte und Elternfragebogen

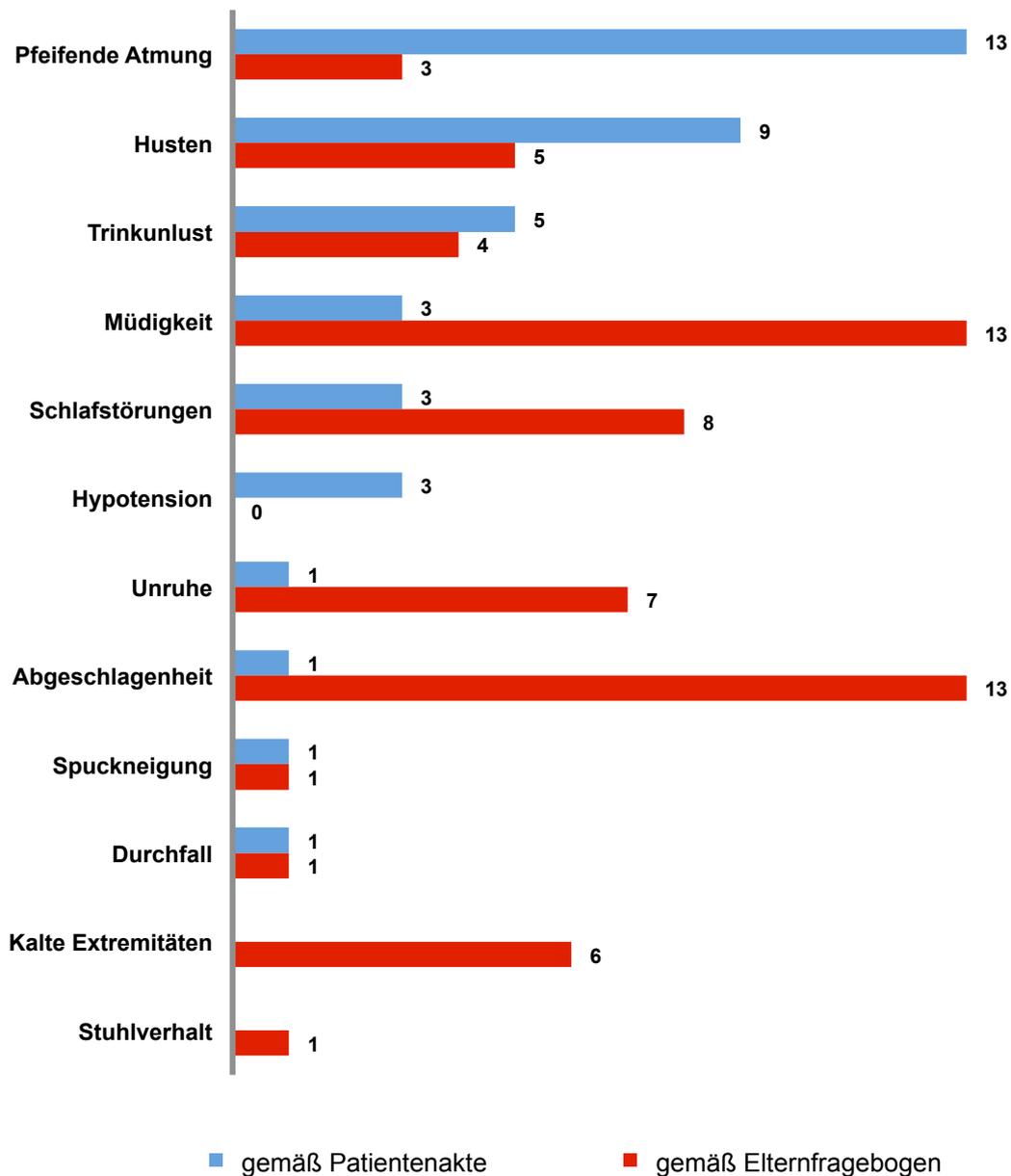


Abbildung 18: Im Fragebogen von den Eltern genannte Säuglinge mit Nebenwirkungen im Vergleich zu den im Rahmen der Hämangiomsprechstunde dokumentierten Nebenwirkungen.

### 3.2.6 Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis (Frage 10 und 12)

Der folgende Abschnitt des Fragebogens zielte auf die Zufriedenheit der Eltern mit dem Ergebnis der Therapie ab. Bei der Beurteilung des Ergebnisses vergaben 41 von 45 Eltern die Bestnoten „sehr gut“ (55,6%) und „gut“ (35,6%) (siehe Tabelle 8). Lediglich 4 Elternpaare bewerteten den Therapieerfolg als „befriedigend“ (4,4%) oder „ausreichend“ (4,4%). Fast alle Eltern (97,8%) gaben an, im Bedarfsfall auch ein weiteres Kind mit Propranolol behandeln lassen zu wollen.

Tabelle 7: Zufriedenheit der Eltern des Patientenkollektivs mit dem Therapieergebnis nach abgeschlossener Therapie

<b>Zufriedenheit mit Therapieergebnis</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
<b>sehr gut</b>	25	55,6
<b>gut</b>	16	35,6
<b>befriedigend</b>	2	4,4
<b>ausreichend</b>	2	4,4
<b>mangelhaft</b>	0	0
<b>ungenügend</b>	0	0
<b>Durchschnittsnote</b>	1,6	
<b>Gesamt</b>	45	100,0

### 3.2.7 Beobachtung eines Rebound nach Therapieende (Frage 11)

Ein Rebound des Hämangioms wurde laut Fragebogen von 12 Elternpaaren (26,7%) beobachtet, am häufigsten innerhalb der ersten zwei Monate nach Absetzen der Medikation.

Im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde wurde mit 40,6% häufiger ein Wiederaufflammen beobachtet. Zudem wurde ein Rebound durch das ärztliche Team in verschiedene Ausprägungsgrade (geringe, mäßige und erhebliche Progredienz) unterteilt. Dass ein Rebound in der interdisziplinären Sprechstunde

im Schnitt häufiger beschrieben als von den Eltern beobachtet wurde, lässt sich womöglich dadurch erklären, dass ein vorübergehendes geringes Aufflammen (35,5%) von den Eltern teils nicht als ein Rebound wahrgenommen wurde.

### **3.2.8 Kenntnis der Eltern über die Propranolol-Therapie und die Hämangiomsprechstunde in Würzburg (Frage 13 - 15)**

Eine weitere Frage zielte darauf ab, wie die Eltern von der Therapiemöglichkeit mit Propranolol und von der interdisziplinären Sprechstunde am Universitätsklinikum Würzburg erfahren hatten. Dabei gaben 33 Elternpaare (73,3%) an, erstmalig von einem Arzt am Universitätsklinikum Würzburg von der Propranolol-Therapie informiert worden zu sein. In lediglich je fünf Fällen (je 11,1%) erfuhren die Eltern der betroffenen Säuglinge vom niedergelassenen Kinderarzt oder Hautarzt von der Therapiemöglichkeit. In je zwei Fällen (4,4%) wurden die Eltern von Freunden und Bekannten oder aber von ihrer betreuenden Hebamme auf die Therapie aufmerksam gemacht, und in einem Fall erfuhren sie dies über das Internet. In etwa zwei Drittel der Fälle (68,2%) war es der niedergelassene Kinderarzt, der die Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg veranlasste. Sechs Eltern (13,6%) stellten ihre Kinder in Eigeninitiative vor. Eine untergeordnete Rolle spielten Ärzte einer anderen Fachrichtung (9,1%) oder einer anderen Klinik (4,5%) bzw. der Hausarzt (2,3%).

### **3.2.9 Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten (Frage 16 - 20)**

In den folgenden Fragen sollte von den Eltern die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kinderärzten bei der Hämangiom-Behandlung mit Propranolol bewertet werden. Erfragt wurde, ob das Hämangiom im jeweiligen „U-Heft“ des Kindes vermerkt wurde und ob es regelmäßig vom Kinderarzt kontrolliert wurde. Dabei gaben 80,5% der Eltern an, dass eine Eintragung in das „Kinderuntersuchungsheft“ erfolgt sei, vor allem bei der U3 (35,9%) und der U4 (35,9%). Bei über der Hälfte der Kinder (59,1%) wurde das Hämangiom regelmäßig vom niedergelassenen Kinderarzt kontrolliert.

Weiterhin wurde erfragt, ob der niedergelassene Kinderarzt mit den Eltern der betroffenen Säuglinge über Hämangiome und mögliche Behandlungsoptionen gesprochen habe. Hierzu gaben 61,4% an, vom Kinderarzt darüber informiert worden zu sein. Dabei wurde in lediglich 35,7% der Fälle die Möglichkeit einer Behandlung mit Propranolol erwähnt. Die Einstellung des Kinderarztes gegenüber der Propranolol-Therapie wurde von den meisten Eltern (74,3%) als positiv eingeschätzt, 22,9% der Eltern bewerteten seine Äußerungen als neutral. Lediglich in einem Fall wurde eine negative Einstellung des Kinderarztes gegenüber der Betablocker-Therapie bei Säuglingshämangiomen angegeben.

### **3.2.9 Probleme mit Krankenkassen oder Apotheken (Frage 21 - 22)**

Da die Untersuchung aus der Zeit vor der Zulassung des Medikamentes für die Indikation infantile Hämangiome stammt, wurden zudem Probleme bei der Kostenübernahme der Krankenkassen erfragt. Lediglich in einem Fall wurden Probleme in dieser Hinsicht beschrieben. Obwohl die Medikation von den Apotheken individuell hergestellt werden musste, gaben 76,7% der Eltern an, keine Probleme mit den Apotheken gehabt zu haben. Etwa ein Viertel der Eltern (23,3%) bejahte die Frage nach Problemen mit den Apotheken, wobei dies nicht genauer spezifiziert wurde.

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich des Würzburger Patientenkollektivs mit Säuglingshämangiomen mit den Ergebnissen anderer Studien

Die Behandlung von proliferierenden Säuglingshämangiomen mit oralem Propranolol ist seit der bahnbrechenden Entdeckung von **Léauté-Labrèze et al.** [34], welche im Jahr 2008 im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde, Gegenstand vieler Studien [23]. Auch noch nach der Zulassung von Hemangirol® am 1. September 2014, die im Anschluss an eine 2015 veröffentlichte, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie erfolgte, erschienen zahlreiche unkontrollierte und wenige kontrollierte Untersuchungen zu diesem Thema. In der Zulassungsstudie untersuchten **Léauté-Labrèze et al.** [34] Wirksamkeit und Sicherheit einer systemischen Propranolol-Therapie bei komplikationsträchtigen Hämangiomen an 456 Patienten im Alter von ein bis fünf Monaten. Dabei wurden die Säuglinge randomisiert und doppelblind einer Placebo- bzw. Propranolol-Gruppe zugeteilt (401 Patienten erhielten Propranolol, 55 erhielten Placebo). Im Falle einer Propranolol-Behandlung wurde unterschieden zwischen vier verschiedenen Behandlungsarmen: 1 oder 3mg/kg/Tag über eine Dauer von jeweils 3 oder 6 Monaten. Die größte Datenanalyse zu diesem Thema umfasst das landesweite französische, prospektive **Compassionate-Use-Programm** [25] aus dem Jahr 2015. Hierbei wurde eine Kohorte aus 906 Patienten mit risikobehafteten Hämangiomen über eine Durchschnittsdauer von etwa 7 Monaten mit dem damals noch nicht zugelassenen Medikament Propranolol behandelt. Weitere Untersuchungen mit hohen Fallzahlen sind die 2013 veröffentlichten retrospektiven Metaanalysen von **Marqueling et al.** [21] und **Drolet et al.** [33] sowie die 2015 publizierte Metaanalyse von **Liu et al.** [40]. **Marqueling et al.** [21] fassen 41 Primärstudien von 2008 bis 2012 mit 1264 Patienten zusammen, welche über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,4 Monaten mit Propranolol behandelt wurden. **Drolet et al.** [33] untersuchten 85 Publikationen aus den Jahren 2008 bis 2011, welche 1175 mit Propranolol behandelte Säuglinge einschlossen. In einer

weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2015 fassen **Liu et al.** [39] 61 Studien mit insgesamt 5130 Patienten aus den Jahren 1960 bis 2014 zusammen, die sich mit der Wirksamkeit von Propranolol gegenüber früheren bzw. alternativen Behandlungsmöglichkeiten befassten. Die im Jahre 2013 publizierte Metaanalyse von **Izadpanah et al.** [40] trägt über einen ähnlichen Zeitraum (1965 bis 2012) Ergebnisse über die Effektivität von Propranolol gegenüber Kortikosteroiden in der Behandlung von proliferierenden Säuglingshämangiomen aus 41 Studien mit 3424 Patienten zusammen. Als eine der wenigen weiteren prospektiven Untersuchungen ist die monozentrische Studie von **Hermans et al.** [35] aus dem Jahr 2013 zu nennen, welchen an 174 Säuglingen die Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol untersuchte.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung verfolgte als primäres Ziel die Analyse der Würzburger Population von 69 Säuglingen, die in den Jahren 2008 bis 2014 aufgrund eines proliferierenden infantilen Hämangioms am Universitätsklinikum Würzburg mit Propranolol behandelt wurden sowie den Vergleich mit publizierten Studien zu diesem Thema. Detaillierter untersucht wurden demografische Daten, die Lokalisation und Art der Hämangiome, die Indikationen zur Propranolol-Therapie, Therapiedauer, Therapieerfolg, das therapeutische Ansprechen sowie Nebenwirkungen und ein etwaiger Rebound-Effekt nach Absetzen der Medikation, welche im Folgenden dargestellt werden.

**Geschlecht und Geburtsdaten:** Das Geschlechterverhältnis des Würzburger Patientenkollektivs fiel mit 53 Mädchen (76,8%) zu 16 Jungen (23,2%) deutlich zu Gunsten der Mädchen aus. Die Geschlechterverteilung deckt sich mit 74,0% Mädchenanteil mit dem Ergebnis der Metaanalyse von **Marqueling et al.** [21]. Eine ähnliche Verteilung fand sich mit 74,9% Mädchen beim französischen **Compassionate-Use-Programm** [25], mit 72% bei **Vercellino et al.** [36], mit 70,7% bei **Hermans et al.** [35], mit 67,7% Mädchen in der Untersuchung von **Stringari et al.** [37] und mit 71,3% in der prospektiven Untersuchung von **Léauté-Labrèze et al.** [34].

Unter den mit Propranolol behandelten 69 Säuglingen der Würzburger interdisziplinären Sprechstunde befanden sich 8 Frühgeborene (11,4%). Durchschnittlich mehr Frühgeborene waren mit 17,7% in der Studienpopulation

von **Stringari et al.** [37]. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich mit 226 Frühgeborenen (17,9%) von 1260 Säuglingen in der 2018 publizierte retrospektiven Untersuchung der chinesischen Arbeitsgruppe **Ji et al.** [57]. Unter den in die Studie von **Hermans et al.** [35] eingeschlossenen Patienten fanden sich 22,4% frühgeborene Kinder, was der Verteilung des **Compassionate-Use-Programms** [25] mit 23,2% sehr ähnlich ist.

**Lokalisation:** Die Hämangiome waren bei den am Universitätsklinikum Würzburg behandelten Säuglingen mit 61,0% am häufigsten am Kopf lokalisiert. In 19,0% der Fälle waren Hämangiome an den Extremitäten, in 16,2% am Rumpf vorhanden; weitere 3,8% der Säuglinge wiesen ein Hämangiom im Genitalbereich auf. Eine ähnliche Verteilung war in zahlreichen Studien zu finden: Das französische **Compassionate-Use-Programm** [25] beschrieb Hämangiome am Kopf bei 64,5% aller untersuchten Säuglinge, während Säuglingshämangiome an dieser Lokalisation bei **Tang et al.** [38] mit 79,8% häufiger vorkamen als bei den Würzburger Patienten. In einer 2015 publizierte Metaanalyse von **Liu et al.** [55] mit 61 Studien mit 5130 Patienten waren 73,3% aller Hämangiome am Kopf (n = 3761), 4,2% am Rumpf (n = 216) und 3,1% an den Extremitäten (n = 160) lokalisiert. **Izadpanah et al.** [40] beschrieben in einer Metaanalyse mit 25 Primärstudien mit 795 Propranolol-behandelten Kindern, dass 75,1% aller beobachteten Hämangiome am Kopf lokalisiert waren. In der Studienpopulation von **Hermans et al.** [35] zeigten 81,0% der 174 Säuglinge Hämangiome am Kopf, wobei mit 10,3% ein größerer Anteil als bei den Würzburger Säuglingen Hämangiome in der Genitalregion (3,8%) aufwiesen. In lediglich 6,3% der Fälle dokumentierten sie Hämangiome an den Extremitäten und in 2,3% eines am Rumpf. **Vercellino et al.** [36] ermittelten – ähnlich wie **Hermans et al.** [35] –, dass 86,6% der 68 behandelten Kinder Hämangiome am Kopf aufwiesen; 4,4% zeigten Hämangiome am Rumpf und 2,9% an den Extremitäten. **Stringari et al.** [37] beschrieben 66,2% der Hämangiome im Kopfbereich, 18,3% am Rumpf und 9,9% an den Extremitäten, ähnlich wie das Patientenkollektiv von **Buckmiller et al.** [41], das 83% Hämangiome am Kopf, 17% am Rumpf und 7% an den Extremitäten aufwies.

Ein extrakutaner Befall zeigte sich bei 5,9% der am Würzburger Universitätsklinikum behandelten Säuglinge, wobei in allen Fällen die Leber betroffen war. Im **Compassionate-Use-Programm** [25] wiesen mit 9,2% etwas mehr Säuglinge extrakutan gelegene Hämangiome auf, wobei die betroffenen Organe nicht genauer differenziert wurden. In einer Studie von **Vercellino et al.** [36] hatten 2,9% der Patienten viszerale Hämangiome.

Der hohe Anteil von Hämangiomen an Kopf und Genitale im Würzburger Patientenkollektiv könnte dadurch erklärt werden, dass Tumore an diesen Lokalisationen oft komplikationsträchtiger sind als solche an Rumpf oder Extremitäten und dadurch öfter zu einer Vorstellung mit Therapieindikation führen. Bei besonders komplikationsträchtigen Hämangiomen empfiehlt sich – nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen – eine frühe Behandlung mit einer eher hohen Dosierung (3mg/kg/Tag Propranolol) über einen ausreichend langen Zeitraum bis etwa zum 12. Lebensmonat.

**Beschaffenheit der Hämangiome:** Etwa die Hälfte (45,6%) des Würzburger Patientenkollektivs hatte ein gemischt kutan-subkutanes Hämangiom, während ein Drittel (33,8%) eine rein kutane und weitere 20,6% eine rein subkutane Lage aufwiesen. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bei **Stringari et al.** [37], die in 49,2% der Fälle gemischte Hämangiome, in 30,8% rein kutane sowie in 20,0% rein subkutane Hämangiome verzeichneten. **Hermans et al.** [35] ermittelten bei den untersuchten Säuglingen in 50,0% rein kutane Hämangiome, wobei gemischt kutan-subkutane 32,8% und rein subkutane Hämangiome 17,2% ausmachten. Der mit 50,0% eher hohe Anteil an kutanen Hämangiomen mag dazu geführt haben, dass häufiger als bei anderen Autoren eine Ulzeration (28,2% bestehende Ulzeration, 4,0% drohende Ulzeration) zu beobachten war, welche die Indikation für eine Therapieeinleitung darstellte.

**Vorbehandlung:** Bei Erstvorstellung der Säuglinge in der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde in Würzburg waren 28,6% der Patienten bereits mittels Kryo- oder Farbstofflasertherapie vorbehandelt. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur wie bei **Marqueling et al.** [21], bei denen durchschnittlich 28,0% der 1264 Patienten vor Propranolol bereits andere Therapien erhalten hatten.

**Indikation zur Propranolol-Therapie:** Die häufigsten Indikationen für eine Propranolol-Therapie bestanden bei den Würzburger Patienten in einer drohenden funktionellen Einschränkung (63,8%) und – mit großem Abstand – in einer drohenden kosmetischen Beeinträchtigung (17,4%). In 10,1% der Fälle lag eine bereits eingetretene funktionelle Behinderung vor. Eine untergeordnete Rolle bei der Indikationsstellung spielte mit jeweils 4,3% eine bereits eingetretene kosmetische Beeinträchtigung oder eine Ulzeration des Hämangioms. Im französischen **Compassionate-Use-Programm** [25] erwies sich bei 72,4% der 922 Patienten ebenfalls eine drohende funktionelle Behinderung als wichtigste Therapieindikation. In der Studienpopulation von **Hermans et al.** [35] stellten drohende und bereits bestehende Funktionseinschränkungen mit 54,1% der 174 Patienten den häufigsten Grund zur Propranolol-Therapie dar. Bei den 45 Säuglingen von **Sharma et al.** [42] lag in 39,1% der Fälle eine drohende oder bereits bestehende funktionelle Behinderung vor. Unter den 30 von **Manunza et al.** [43] untersuchten Patienten führte bei 36,7% eine drohende und bei 20% eine bereits bestehende Funktionseinschränkung zur Therapieentscheidung. Kosmetische Beeinträchtigungen wurden von **Hermans et al.** [35] bei lediglich 8,0% der 174 Säuglinge als ausschlaggebender Grund für einen Therapiebeginn genannt, bei **Turhan et al.** [44] und **Sharma et al.** [42] zeigte sich mit 35,2% bzw. 31,4% eine wesentlich höhere Rate. Ulzerationen stellten bei **Hermans et al.** [35] mit 28,2% wie auch in den Kollektiven von **Turhan et al.** [44] mit 38,2%, von **Manunza et al.** [43] mit 33,3% und von **Sharma et al.** [42] mit 29,5% einen häufigeren Grund für die Therapie dar als bei den in Würzburg behandelten Säuglingen. Die Angaben zu Ulzerationen in den letztgenannten Studien erscheinen im Vergleich zur Würzburger Studienpopulation deutlich höher. Dies könnte damit zusammen hängen, dass in der Studienpopulation von **Hermans et al.** [35] häufiger Hämangiome am Genitale beobachtet wurden als bei den Würzburger Säuglingen (10,3% versus 3,8%), welche aufgrund mechanischer und chemischer Irritationen tendenziell häufiger zu Ulzerationen neigen (28,2% versus 4,3%). Eine andere Erklärung könnte sein, dass die Kinder in den Untersuchungen von **Hermans et al.** [35] und **Manunza et al.** [43] bei Therapiebeginn durchschnittlich bereits 4,8 bzw. 6,6 Monate alt waren, während bei den Säuglingen aus der Würzburger Hämangiomsprechstunde früher (im Alter von 3,6

Monaten) mit der Therapie begonnen wurde. Der frühere Therapiebeginn könnte einer eventuell später entstehenden Ulzeration vorgebeugt haben.

**Therapiebeginn:** Die Würzburger Säuglinge hatten bei Therapiebeginn ein durchschnittliches Alter von 3,6 Monaten. In verschiedenen Untersuchungen variiert das Durchschnittsalter bei Beginn der Therapie zwischen drei und sieben Monaten. Das Patientenkollektiv von 45 Säuglingen bei **Sharma et al.** [42] zeigte ein Durchschnittsalter von 3,3 Monaten. In einer multizentrischen Studie von **Turhan et al.** [44] waren die 34 untersuchten Säuglinge bei Therapiebeginn durchschnittlich 3,5 Monate alt. Ähnliche Angaben finden sich auch im **Compassionate-Use-Programm** [25], das einen Altersmedian von 3,8 Monaten bei 906 mit Propranolol behandelten Säuglingen ermittelte. **Hermans et al.** [35] berechneten bei den 174 in die Studie eingeschlossenen Kindern ein mittleres Alter von 4,8 Monaten bei Therapiebeginn. Das Durchschnittsalter in der Metaanalyse mit 41 Studien von **Marqueling et al.** [23] lag bei 6,6 Monaten, wobei das jüngste Kind nur 3 Tage alt und das älteste 10 Jahre alt war. Die 62 untersuchten Säuglinge in der Studie von **Stringari et al.** [37] zeigten sogar ein Durchschnittsalter von knapp sieben Monaten bei Beginn der Therapie, erhielten dann allerdings auch im Vergleich zu den meisten anderen Kindern bei anderen Autoren höhere Propranololdosen (2,5-3 mg/kg/Tag).

Zusammenfassend bestätigt sich, dass die Säuglinge bei Therapiebeginn in Würzburg eher jünger waren als die meisten Kinder in vergleichbaren Untersuchungen.

Obwohl Hemangirol® nur für einen Therapiebeginn im Alter von 5 Wochen bis 5 Monate zugelassen ist, zeigt sich in der Metaanalyse von **Marqueling et al.** [21], dass trotz eines späten Behandlungsbeginns (durchschnittlich 6,6 Lebensmonate) ein gutes Therapieergebnis (98% Besserung) erzielt werden kann. Daraus ist zu schließen, dass Propranolol auch noch bei Beginn nach dem offiziell empfohlenen Alter eine gute Wirkung zeigt. Dennoch ist es sinnvoll, bei gegebener Indikation früh mit der Behandlung anzufangen, da sich in einem frühen Stadium weniger Tumormasse zurückbilden muss.

**Klinischer Verlauf:** Bei den 69 Säuglingen, die durchschnittlich 30 Tage nach Therapiebeginn zur ersten Kontrolluntersuchung in der interdisziplinären Sprechstunde in Würzburg vorgestellt wurden, lag die Ansprechrate bei 97,1%. Bei 45 Säuglingen (65,2%) zeigte sich eine erhebliche, bei 16 Kindern (23,2%) eine mäßige und bei sechs Patienten (8,7%) eine geringe Besserung nach dem ersten Therapiemonat. Bei zwei Kindern (2,9%) wurde ein konstanter Befund des Hämangioms beobachtet. Eine ähnlich gute Ansprechrate von 95,5% innerhalb der ersten Tage unter Therapie wurde von **Stringari et al.** [37] beschrieben.

Der Hämangiombefund zum Zeitpunkt des Therapieendes wurde in Würzburg in fast allen Fällen (97,1%) als gebessert beurteilt. Dies untergliedert sich in eine erhebliche Besserung bei 59 Kindern (85,5%), eine mäßige bei sechs Säuglingen (8,7%) und eine geringe Besserung in zwei Fällen (2,9%). Ein progredienter Befund nach Absetzen der Therapie zeigte sich bei zwei Säuglingen (2,9%), weswegen eine erneute Propranolol-Therapie eingeleitet wurde (siehe Abschnitt 3.1.12). Die meisten großen Studien berichten über ähnlich gute Ansprechraten: **Izadpanah et al.** [40] mit Besserung bei 97% von 699 Kindern, **Marqueling et al.** [21] mit einer Ansprechrate von 98% bei 1264 Patienten (wobei diese in den einzelnen zitierten Studien von 82% bis 100% reichte), **Hermans et al.** [35] mit einer Besserung bei 99,4% von 174 Säuglingen, **Drolet et al.** [33] mit einer Ansprechrate von 98,4% bei 1175 Kindern, **Vercellino et al.** [36] mit 92,6% von 68 Patienten, **Buckmiller et al.** [41] mit 97% von 32 behandelten Kindern, **Sharma et al.** [42] mit 94,3% von 45 Säuglingen und **Turhan et al.** [44] mit einer Ansprechrate von 97,1% bei 34 mit Propranolol therapierten Kindern. In der Zulassungsstudie von **Léauté-Labrèze et al.** [34] zeigte sich mit 88% eine geringere Ansprechrate, wobei in der Placebo-kontrollierten Gruppe lediglich in 5% der Fälle eine Besserung des Hämangioms zu verzeichnen war. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass die Therapiedauer im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit maximal 6 Monaten kürzer war. Das **Compassionate-Use-Programm** [25] beschrieb mit 83,7% bei 906 Kindern eine ebenfalls geringere Ansprechrate. Aufgrund des Wachstumsverhaltens von Hämangiomen empfiehlt sich eine ausreichend lange Therapie etwa bis zum Ende des ersten Lebensjahres, um ein gutes Behandlungsergebnis zu erzielen.

**Dosierung:** Die in Würzburg behandelten 69 Säuglinge wurden mit durchschnittlich 2 mg Propranolol/kg/Tag - verteilt auf 2 Einzeldosen - behandelt. Ähnliche Angaben finden sich mit 2,1 mg/kg/Tag bei **Marqueling et al.** [21] (wobei dies in den einzelnen zitierten Studien von 1–4 mg/kg/Tag reichte) und 2,0 mg/kg/Tag im **Compassionate-Use-Programm** [25]. **Stringari et al.** [37] und **Léauté-Labrèze et al.** [34] verabreichten eine höhere Dosierung von 2,5–3 bzw. maximal 3 mg/kg/Tag. Eine geringere Dosierung als beim Würzburger Patientenkollektiv wurde mit 1,5 mg/kg/Tag von **Sharma et al.** [42] gewählt. Offiziell zugelassen ist Propranolol für die Behandlung von infantilen Hämangiomen mittlerweile in einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag, unterteilt auf zwei Einzeldosen à 1,5 mg/kg/Tag mit Mindestabstand von 9 Stunden zwischen den Gaben. In der Kinderkardiologie werden – der Pharmakokinetik geschuldet – drei Gaben von insgesamt 1,5–3 mg/kg/Tag eingesetzt. Dies mag zur Folge gehabt haben, dass die 45 Säuglinge der Untersuchung von **Sharma et al.** [42] länger (10,6 Monate) mit Propranolol behandeln werden mussten als die in Würzburg behandelten Kinder (8,7 Monate), um ein ähnlich gutes Therapieergebnis zu erzielen. Die etwas geringere Ansprechrate auf Propranolol (94,3%) bei **Sharma et al.** [42] als bei anderen Autoren könnte ebenfalls aus der geringeren Dosierung von 1,5 mg/kg/Tag resultieren. Aus der prospektiven, placebokontrollierten Zulassungsstudie von **Léauté-Labrèze et al.** [34], welche die Effektivität von 1 mg/kg/Tag mit 3 mg/kg/Tag verglich, geht klar hervor, dass eine höhere Dosierung wirksamer und zugleich ebenso sicher ist.

**Therapiedauer und Therapieende:** Die in Würzburg aufgrund eines proliferierenden Hämangioms behandelten 69 Säuglinge wurden im Durchschnitt 8,7 Monate lang mit Propranolol therapiert. Die in der Literatur beschriebenen Daten zur Therapiedauer reichen von sechs bis 11 Monate. Laut **Vercellino et al.** [36] wurden 68 Säuglinge über eine Zeitspanne von sechs Monaten behandelt, wobei die durchschnittliche Therapiedauer bei 1264 Säuglingen bei **Marqueling et al.** [21] mit 6,4 Monaten und im **Compassionate-Use-Programm** [25] aus Frankreich bei 906 Patienten mit 6,5 Monaten unwesentlich länger war. **Turhan et al.** [44] beschrieben bei 34 Säuglingen und **Stringari et al.** [37] bei 62 Patienten eine Therapiedauer von durchschnittlich 8 Monaten. **Sharma et al.** [42] sowie

**Hermans et al.** [35] ermittelten bei 45 bzw. 174 Patienten eine mediane Therapiedauer von 10,6 bzw. 10,7 Monaten. Seit September 2014 ist Hemangirol® offiziell zugelassen für eine Therapiedauer von 6 Monaten.

Das Durchschnittsalter der Würzburger Patienten bei Beendigung der Propranolol-Behandlung betrug 12,2 Monate. **Stringari et al.** [37] beschrieben ein Durchschnittsalter von 15 Monaten zum Zeitpunkt des Absetzens von Propranolol. Dass die Therapie durchschnittlich später (15. Lebensmonat) abgesetzt wurde als bei den in Würzburg behandelten Kindern (12. Lebensmonat), mag dafür verantwortlich sein, dass sich bei **Stringari et al.** [37] eine geringere Reboundrate (11,3%) als in Würzburg (40,6%; in 8,7% mäßiger oder erheblicher Rebound) zeigte.

**Nebenwirkungen:** Bei den 69 in Würzburg behandelten Patienten wurde bei 24 Säuglingen (35,3%) in den Akten mindestens eine Nebenwirkung unter Propranolol-Therapie beobachtet, wobei 13 dieser Kinder (19,1%) mehr als nur eine Nebenwirkung aufwiesen. Als häufigste Nebenwirkung zeigten sich respiratorische Probleme wie Bronchoobstruktion oder Husten in 32,3% der Fälle. Bei 7,3% der Kinder wurde eine Trinkunlust und bei je 4,4% Müdigkeit, Schlafstörungen oder eine Hypotension unter Therapie dokumentiert. Diarrhöen entwickelten sich bei einem Säugling. Kalte Akren oder Hinweise für eine Hypoglykämie wurden in keinem der Fälle notiert.

Die Angaben zum generellen Auftreten von Nebenwirkungen unter Propranolol variieren in der Literatur mit 8% bis 90% sehr stark. **Tang et al.** [38] beobachteten mit Raten von 38,5% bei 104 Patienten, **Marqueling et al.** [21] mit 31,2% bei 1264 Patienten und **Buckmiller et al.** [41] mit 31,2% bei 41 Patienten ein ähnlich häufiges Auftreten von Nebenwirkungen wie bei den Würzburger Patienten. Im Gegensatz dazu ermittelten **Hermans et al.** [35] und **Léauté-Labrèze et al.** [34] deutlich höhere Nebenwirkungsraten von durchschnittlich 92,3% bei 401 mit Propranolol behandelten Säuglingen. Hingegen wurde im **Compassionate-Use-Programm** [25] eine wesentlich geringere Rate von Nebenwirkungen in lediglich 8,8% der Fälle beobachtet. Zu beachten ist, dass eine schwer zu objektivierende Diskrepanz zwischen messbaren Nebenwirkungen und subjektiv wahrgenommenen Nebenwirkungen der Eltern vorliegt bzw. bei häufigen

Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden schriftlichen Dokumentation ein Bias vorliegt. **Drolet et al.** [33] dokumentierten ebenfalls weniger Nebenwirkungen bei 15,4% bei 1175 Säuglingen. Erhöhte Nebenwirkungsraten (96% bei 3 mg/kg/Tag über 6 Monate) wie bei **Léauté-Labrèze et al.** [34] könnten dadurch erklärt werden, dass sie im Vergleich zu den anderen aufgeführten Untersuchungen die höchste Propranololdosis (3 mg/kg/Tag) in 2 Gaben verabreichten.

Die in Würzburg am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren in 21 Fällen (32,3%) respiratorische Probleme wie Bronchoobstruktion oder Husten. Hier zeigen sich ebenfalls sehr divergente Angaben in anderen Studien. Während sich bei **Tang et al.** [38] mit 30,0% und beim **Compassionate-Use-Programm** [25] mit 38,3% eine ähnliche Häufigkeit zeigte, wiesen andere Studien ein wesentlich geringeres Vorkommen von Atemwegsproblemen auf. In der Untersuchung von **Marqueling et al.** [21] wurden respiratorische Probleme bei nur 2,2% der 1264 Säuglinge festgestellt. Ähnliche Angaben finden sich bei **Buckmiller et al.** [41] mit 4,5% von 41 Patienten, **Drolet et al.** [33] mit 8,8% von 1175 Säuglingen und **Hermans et al.** [35] mit 9,2% von 174 Kindern. **Léauté-Labrèze et al.** [34] beschrieben respiratorische Nebenwirkungen bei 17,0% von 401 Patienten. Im Allgemeinen war es schwierig, bei den respiratorischen Symptomen zwischen einer „normalen“ Erkältung und Propranolol-assoziierten Nebenwirkungen klar zu differenzieren. Hierdurch könnte zu erklären sein, dass die Zahl der respiratorischen Nebenwirkungen im Würzburger Patientenkollektiv im Vergleich zu den Daten anderer Untersuchungen erhöht war.

Als zweithäufigste Nebenwirkung wurde bei dem Würzburger Patientenkollektiv mit 7,3% eine Trinkunlust beobachtet. Verminderter Appetit wurde bei **Léauté-Labrèze et al.** [34] bei 3,5% der Säuglinge dokumentiert. Es fiel auf, dass insbesondere Kinder, welche für mindestens 3 Monate mit Propranolol behandelt wurden, häufiger an Trinkunlust litten. Da die Würzburger Studienpopulation mit 8,7 Monaten durchschnittlich länger mit Propranolol behandelt wurde, kann angenommen werden, dass eine längere Therapiedauer die Trinkunlust begünstigt.

Vermehrte Müdigkeit wurde in anderen Studien mit teils höheren Fallzahlen als bei den Würzburger Säuglingen (4,4%) beschrieben. **Drolet et al.** [33] beobachteten eine verstärkte Tagesmüdigkeit bei 14,4% der 1175 Patienten, während **Hermans**

**et al.** [35] und **Buckmiller et al.** [41] dies sogar bei 16,1% von 174 Patienten bzw. 27,2% von 41 Patienten beschrieben. Schlafstörungen konnten bei lediglich 4,4% der 69 Würzburger Säuglinge erfragt werden, wohingegen sie in anderen Studien mit 10-30% angegeben wurden. **Marqueling et al.** [21] beschrieben, dass 11,4% der 1264 Säuglinge Schlafstörungen unter Therapie entwickelten. **Léauté-Labrèze et al.** [34] stellten diese Nebenwirkung bei 22,0% von 401 Kindern, **Hermans et al.** [35] bei 22,4% von 174 Kindern, **Drolet et al.** [33] bei 24,3% von 1175 Säuglingen und das **Compassionate-Use-Programm** [25] bei 24,4% von 906 Kindern fest. **Marqueling et al.** [21] beobachteten, dass eine Reduktion von Propranolol von drei auf zwei Tagesdosen in einer Besserung von Schlafstörungen resultierte. Daher und aufgrund der Pharmakokinetik empfiehlt es sich, die Propranololdosis standardisiert auf zwei Einzelgaben pro Tag aufzuteilen, sofern keine Gründe vorliegen (beispielsweise Frühgeborene vor dem errechneten Termin oder eine kardiale Begleiterkrankung), welche eine Aufteilung auf 3 Dosen sinnvoll machen. Nicht zuletzt stellen zwei statt drei Gaben täglich eine deutliche Erleichterung im Alltag dar, wodurch die elterliche Compliance gefördert werden kann, auch wenn die Pharmakokinetik dies nicht nahelegt.

Von den in Würzburg behandelten Kindern entwickelte eines Diarrhöen im Verlauf der Therapie. **Marqueling et al.** [21] beobachtete mit 3,4% von 1264 Kindern eine ähnlich niedrige Rate. Das **Compassionate-Use-Programm** [25] zeigte bei 11,1% von 906 Säuglingen Diarrhöen unter der Propranolol-Therapie auf, wobei **Tang et al.** [38] diese Nebenwirkung mit 25,0% von 104 Patienten häufiger beschrieben. In der Studie von **Léauté-Labrèze et al.** [34] fiel auf, dass das Auftreten von Diarrhö als Nebenwirkung dosisabhängig war. Säuglinge, welche die Höchstdosis von 3 mg/kg/Tag über 3 oder 6 Monate erhielten, litten häufiger an Diarrhö als solche, welchen 1 mg/kg/Tag Propranolol verabreicht wurde (22% versus 14%). Dass nur ein Kind (1,4%) der Würzburger Studienpopulation an Diarrhö litt, mag daran liegen, dass mit 2 mg/kg/Tag eine relativ niedrige Dosis verabreicht wurde. Daher wird beim Auftreten von Diarrhöen unter Therapie eine genaue Abwägung einer möglichen Dosisreduktion für sinnvoll erachtet.

Im Gegensatz zu den in Würzburg therapierten Kindern wurden in anderen Studien weitaus mehr Kinder mit kalten Extremitäten unter Propranolol dokumentiert. Während in Würzburg bei keinem Kind laut Sprechstundendokumentation eine

solche Symptomatik vermerkt wurde, berichteten **Marqueling et al.** [21] über 5,1% bei 1264 Kindern, **Drolet et al.** [33] über 11,0% bei 1175 Patienten und **Tang et al.** [38] über 25,0% bei 104 behandelten Säuglingen mit dieser Nebenwirkung. **Hermans et al.** [35] verzeichneten sogar bei 36,2% der 174 mit Propranolol therapierten Kinder kalte Akren.

Gravierende Nebenwirkungen wurden im Würzburger Patientenkollektiv nicht beobachtet. Das **Compassionate-Use-Programm** [25] beschreibt gravierende Nebenwirkungen bei 24 von 906 Säuglingen (2,6%). Hierzu zählten in 6 Fällen schwere respiratorische Symptome, in vier Fällen symptomatische Hypoglykämien, wobei zwei dieser Kinder einen Krampfanfall erlitten, sowie zwei Säuglinge mit schwerwiegenden kardialen Symptomen. Beschrieben wurde ein fünf Monate alter Säugling mit biliärer Atresie und portaler Hypertension, der zwei Wochen nach Einleitung einer Propranolol-Therapie 15 Minuten nach einer Sklerotherapie von Ösophagusvarizen an einem atrioventrikulären Block, am ehesten bedingt durch einen Vagusreiz verstarb. Der zweite Fall berichtete von einem vier Monate alten Kind mit einer Stoffwechselstörung, das nach einer 9-tägigen Therapie mit Propranolol eine schwere Bradykardie bei möglicherweise unzureichendem First-pass-Effekt erlitt. Nach Absetzen des Medikamentes entwickelte sich diese ohne Residuen im EKG zurück.

In einer 2018 veröffentlichten Untersuchung der chinesischen Arbeitsgruppe **Ji et al.** [57] wurde bei 26 (2,1%) der 1260 Säuglinge eine intolerabel schwere Nebenwirkung beschrieben, die zum Therapieabbruch führte. Schlafstörungen stellten mit 65,4% (17 Säuglinge) die mit Abstand häufigste Nebenwirkung dar. Drei Säuglinge hatten eine ausgeprägte Agitiertheit. Bei jeweils zwei weiteren Säuglingen waren bronchiale Hyperreagibilität, Bronchospasmus (assoziiert mit einer viralen Infektion) und Hypoglykämie dafür verantwortlich, dass die Therapie nicht weitergeführt wurde. Alle genannten Symptome dauerten mehr als eine Woche an und beeinflussten die Lebensqualität der Familien spürbar. Dabei trat etwa ein Drittel (37%) dieser Nebenwirkungen innerhalb der ersten 30 Tage der Behandlung auf. Bei allen Kindern mit einer schweren Nebenwirkung wurde die Therapie abgebrochen, was zu einer durchschnittlichen Therapiedauer von lediglich 50 Tagen führte. **Léauté-Labrèze et al.** [34] beobachteten bei 23 (5,7%) von 401 mit Propranolol behandelten Säuglingen mehr als eine schwerwiegende

Nebenwirkung. Zwei Säuglinge entwickelten bei Therapieeinleitung eine ausgeprägte Bradykardie (eines im Rahmen einer begleitenden Enterokolitis), wobei die Therapie im Verlauf fortgesetzt wurde. Ein anderes Kind zeigte einen atrioventrikulären Block 3. Grades nach Erhalt der ersten Propranololdosis, was zum Therapieabbruch führte. Insgesamt litten Kinder mit höherer Dosierung (3 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 3 Monaten) häufiger an einer schweren Nebenwirkung als Kinder mit anderen Therapieschemata. Daraus leitet sich ab, dass Patienten mit Propranolol gut überwacht werden sollten, um schwerwiegendere Nebenwirkungen zu erkennen.

Während akute Nebenwirkungen unter Propranolol in den letzten Jahren in vielen Studien genau erfasst wurden, sind mögliche langfristige Folgen für Säuglinge, die schon in einer frühen Lebensphase über mehrere Monate einer Betablocker-Therapie unterzogen werden, noch weitgehend unbekannt. Da Propranolol als eine lipophile Substanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, stellt sich die Frage, ob mit Propranolol behandelte Säuglinge zentralnervöse Spätfolgen entwickeln könnten und womöglich in ihren kognitiven Fähigkeiten wie dem Erinnerungsvermögen eingeschränkt werden. **Langley et al.** [49] empfehlen daher, auf eine strenge Indikationsstellung und limitierte Therapiedauer zu achten. Zu dieser Fragestellung publizierten **Moyakine et al.** in den Jahren 2015 bis 2017 drei Studien, in denen sie die psychomotorische Entwicklung bei mit Propranolol behandelten Säuglingen untersuchten. In der ersten Arbeit kamen die Autoren bei 103 Kindern im Alter von zwei bis vier Jahren, die im Säuglingsalter Propranolol erhalten hatten, zu dem Ergebnis, dass bei nur einem Kind eine fragliche psychomotorische Entwicklungsverzögerung vorlag. Dabei handelte es sich um das dreijährige Kind einer Immigrantenfamilie, bei dem kulturelle Aspekte und eine Sprachbarriere zu dem Testergebnis des angewandten Van-Wiechen-Schemas beigetragen haben könnten [50]. Die zweite Studie untersuchte 82 Säuglinge im Alter von 3,6 bis 4,3 Jahren, die über einen Zeitraum von sechs oder mehr Monaten mit Propranolol behandelt worden waren, hinsichtlich psychomotorischer Auffälligkeiten. Die Werte wurden mit denen einer altersgleichen Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigten lediglich sechs der Propranolol-Kinder (7,3%), aber 10 der Kontroll-Kinder (12,2%) Auffälligkeiten im *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) [52]. Die dritte Studie von 2017 analysierte 27 ältere Kinder im Alter von 6,1

bis 7,6 Jahren, welche im Säuglingsalter mindestens sechs Monate lang mit Propranolol behandelt worden waren. Um mögliche psychische Spätfolgen im älteren Kindesalter zu erkennen, mussten die Eltern diverse Fragebögen ausfüllen (*Behavior Rating Inventory of Executive Function*, *Social Emotional Questionnaire*, *Child Behavior Checklist* und *Strengths and Difficulties Questionnaire*). Lediglich bei einem von 27 Kindern (3,7%) zeigten sich auffällige Werte in allen vier Fragebögen, wobei dies nicht genauer spezifiziert wurde. Zudem konnte beobachtet werden, dass eine längere Therapiedauer mit weniger ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung)-Symptomen assoziiert war. Aus dieser Studie ausgeschlossen waren Frühgeborene oder bei Geburt untergewichtige Kinder [51]. Alle drei Studien zeigten demnach keine Hinweise auf psychomotorische Spätfolgen der Therapie einer Propranolol-Therapie im Säuglingsalter. Die chinesische Arbeitsgruppe **Wang et al.** [56] untersuchte in ihrer 2018 publizierte Studie ebenfalls mögliche Langzeitfolgen von Propranolol auf die Neuroentwicklung der Säuglinge. Hierzu wurden 36 mit Propranolol behandelte Kinder mit solchen verglichen, die nie einen Betablocker erhalten hatten. Um die beiden Gruppen vergleichen zu können, wurden die Säuglinge mittels des *Gesell Developmental Schedule (GDS)* neurologisch untersucht und bezüglich Grob- und Feinmotorik, Sprachverhalten und sozialem Verhalten beurteilt. Es zeigten sich bei einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag über eine durchschnittliche Dauer von 9,4 Monaten keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen beider Gruppen. Zudem konnte gezeigt werden, dass Alter bei Therapiebeginn und die Therapiedauer keinen Effekt auf den neurologischen Entwicklungsstand des Kindes hatten. 2019 kamen **Thai et al.** [58] im Rahmen einer Metaanalyse mit 11 Studien und 829 Patienten zu dem Schluss, dass Propranolol im Vergleich zu Kortikosteroiden statistisch keine stärkeren unerwünschten Effekte auf ZNS und Schlaf hat. Es zeigte sich zwar ein erhöhtes Risiko einer neuropsychiatrischen Wirkung von Propranolol im Vergleich zu Plazebo und anderen „Nicht-Kortikosteroid“-Therapien, welche allerdings nicht signifikant war.

**Rebound:** Ein Wiederaufflammen des Hämangioms nach Absetzen von Propranolol war bei den Würzburger Patienten in 40,6% der Fälle zu beobachten, wobei die Progredienz in den meisten Fällen (31,9%) als gering, bei 5,8% als

mäßig und in nur 2,9% der Fälle als ausgeprägt beschrieben wurde. In lediglich zwei Fällen wurde Propranolol erneut verabreicht. Andere Studien berichten überwiegend von Reboundraten von 10-20%. Berücksichtigt man nur mäßige und ausgeprägte Reboundraten des Würzburger Patientenkollektivs, decken sich die 8,7% weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren. Beispielsweise konnten **Léauté-Labrèze et al.** [34] in ihrer Studienpopulation, die 401 Patienten einschloss, bei 10% einen Rebound beobachten. **Stringari et al.** [37] und **Hermans et al.** [35] beschrieben bei 62 bzw. 174 Säuglingen einen Reboundeffekt in 11,3% bzw. 12,4% der behandelten Kinder. Die Studie von **Marqueling et al.** [21] zeigte bei insgesamt 1264 Patienten in 17% der Fälle und bei **Bagazgoitia et al.** [45] in 19% der 25 Kinder ein Wiederaufflammen nach Absetzen von Propranolol. **Sharma et al.** [42] beschrieben mit 52,1% eine wesentlich höhere Reboundrate als bei den Würzburger Säuglingen. Ein Grund für diese hohe Reboundrate könnte sein, dass im Vergleich zu den meisten anderen Studien eine relativ geringe Dosis (1,5 mg Propranolol/kg/Tag) verabreicht wurde, zumal der frühe Therapiebeginn (durchschnittlich 3,3 Monate) und die relativ lange Therapiedauer (durchschnittlich 10,6 Monate) die erhöhte Reboundrate nicht erklären können. In der Untersuchung von **Léauté-Labrèze et al.** [34] werden nach einer Dosis von 3 mg Propranolol/kg/Tag bei nur 10% der Patienten ein Rebound beschrieben. Der Anteil an Rebounds deckt sich in etwa mit den mäßigen und stärker ausgeprägten Befunden (8,7%) des Würzburger Patientenkollektivs, wengleich durchschnittlich nur 2 mg/kg/Tag Propranolol verabreicht wurden.

#### **4.2 Überlegenheit der Propranolol-Behandlung bei proliferierenden Säuglingshämangiomen gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten**

Die herausragende Wirksamkeit von Propranolol bei infantilen Hämangiomen im Vergleich zu anderen therapeutischen Maßnahmen war in den letzten Jahren Gegenstand vieler Untersuchungen.

In einer Metaanalyse von **Izadpanah et al.** [40] aus dem Jahr 2013 mit 41 Studien und 3424 Patienten wurden Propranolol und Kortikosteroide bei der Behandlung von proliferierenden Säuglingshämangiomen verglichen. Dabei führte Propranolol

in 97,3% der Fälle zu einer Regression des Hämangioms im Vergleich zu 71,0% bei mit Steroiden behandelten Kindern. Aufgrund dessen und einer geringeren Nebenwirkungsrate von 13,7% unter Propranolol im Vergleich zu 17,6% unter Steroidtherapie stellten die Autoren eine Überlegenheit von Propranolol gegenüber Kortikosteroiden fest. Nebenwirkungen unter Kortikosteroiden beinhalteten unter anderem Verhaltens-/Wesensänderungen wie Weinerlichkeit, Reizbarkeit oder Schlaflosigkeit, Appetitsteigerung, auffällige Fettverteilung, verringerte Größen- und Gewichtszunahme, Magenbeschwerden sowie erhöhte Infektionsneigung aufgrund der Immunmodulation [53].

Eine Metaanalyse von 18 Studien mit 1265 Säuglingen, publiziert im Jahr 2016 von **Chinnadurai et al.** [47], ermittelte mit einer Ansprechrate von 95 % eine deutliche Überlegenheit von oralem Propranolol gegenüber alternativen Therapieoptionen wie intraläsionalen (58% Ansprechrate) oder oralen Kortikosteroiden (43% Ansprechrate), der intraläsionalen Anwendung von Propranolol (9%) und Bleomycin.

**Kim et al.** [54] analysierten in einer randomisierten kontrollierten Studie von 2017 Wirksamkeit und Sicherheit von Propranolol gegenüber Kortikosteroiden. Nach 16-wöchiger Therapie von jeweils 17 Patienten mit dem jeweiligen Medikament zeigte sich in Bezug auf die Wirksamkeit mit 95,7% eine Überlegenheit von Propranolol gegenüber Steroiden mit 91,4%. Das Ansprechen des Hämangioms auf die Therapie wurde in allen Fällen mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Insgesamt zeigten sich unter Propranolol-Behandlung 70 Nebenwirkungen bei 16 Patienten, unter Steroiden 60 Nebenwirkungen bei 15 Patienten, wobei in keinem Fall eine schwere Nebenwirkung dokumentiert wurde. In dieser Untersuchung zeigten sich demnach bezüglich der Sicherheit keine signifikanten Unterschiede.

**Raphael et al.** [48] verglichen in einer ebenfalls 2016 erschienenen Literaturanalyse von 254 Studien mit 10022 Patienten Effektivität und unerwünschte Wirkungen bei unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten ( $\beta$ -Blocker, Kortikosteroide, ACE-Hemmer, Immunmodulatoren, Chemotherapie) von Hämangiomen. Orales Propranolol wurde von den Autoren als First-Line-Medikament empfohlen, weil es wegen der guten Wirksamkeit und der niedrigen Nebenwirkungsrate den anderen Therapiemöglichkeiten deutlich überlegen ist.

Von einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit metabolischen, kardiovaskulären, endokrinen, gastrointestinalen, infektiösen, neurologischen sowie dermatologischen Folgen abgeraten. Diese Nebenwirkungen führten auch zur verminderten Adhärenz der Eltern. Bei einer topischen Steroid-Therapie wurden sowohl lokale Atrophien als auch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Auch ACE-Hemmer zeigten eine gute Wirksamkeit in der Behandlung infantiler Hämangiome, wobei in einigen Fällen schwere renale Nebenwirkungen auftraten. Eine Behandlung mit topischem Timolol schien zwar weniger Nebenwirkungen als systemisches Propranolol aufzuweisen, wirkte allerdings vorrangig bei rein kutanen bzw. oberflächlichen infantilen Hämangiomen. Trotz der topischen Anwendung konnte Timolol im Urin nachgewiesen werden, was auf eine systemische Resorption schließen lässt. Andere Therapeutika mit potenziell gravierenden Nebenwirkungen wie Interferon, Sirolimus, Bleomycin, Vincristin, Cyclophosphamid und topisches Imiquimod sind mittlerweile dank Propranolol obsolet in der Behandlung von proliferierenden Säulingshämangiomen.

Eine 2015 publizierte Metaanalyse von **Liu et al.** [55] aus 61 Studien (59 davon mit mehr als 20 Patienten) mit 5130 Patienten verglich die Wirksamkeit von Propranolol bei Säuglingshämangiomen mit anderen Therapiemöglichkeiten. Dabei zeigte sich, dass Propranolol mit einer Ansprechrate von 88,8% anderen Therapien wie topischen oder systemischen Steroiden (Ansprechrate von 78,1%) überlegen war. Die Ergebnisse der Propranolol-Therapie waren bei einer Dosis von mindestens 2 mg/kg/Tag und bei vorher unbehandelten Hämangiomen am besten.

### **4.3 Vergleich der retrospektiven Elternbefragung mit Ergebnissen anderer Studien**

Von den an 69 Eltern der Patienten der Würzburger Hämangiomsprechstunde verschickten Fragebögen wurden 45 (65,2%) ausgefüllt retourniert und ausgewertet. Dabei wurden die Eltern über die Zufriedenheit mit dem Aufklärungsgespräch, über Probleme und Unterbrechungen der Therapie, über bei ihren Kindern beobachtete Nebenwirkungen, über ihre Zufriedenheit mit dem

Therapieergebnis sowie über die Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten, Krankenkassen und Apotheken befragt. Die Ergebnisse dieser Befragung werden im Folgenden vorgestellt und – wo verfügbar – mit Ergebnissen anderer Studien verglichen.

**Elternzufriedenheit:** Aus der Befragung der Eltern hinsichtlich ihrer Zufriedenheit mit dem Aufklärungsgespräch ergab sich, dass die Eltern ihren Kenntnisstand bei den Themen „Ablauf der Propranolol-Therapie“ mit der Note 1,3 und den bei „Wachstumskinetik von Hämangiomen“ und „Therapieoptionen bei Hämangiomen“ mit einer durchschnittlichen Note von 1,6 beurteilten. Etwas schlechter fühlten sie sich mit einer Durchschnittsnote von 1,8 über mögliche Nebenwirkungen von Propranolol aufgeklärt.

**Therapieunterbrechungen:** Die Eltern von sechs Säuglingen (13,3%) gaben an, Probleme bei der Verabreichung der Medikation gehabt zu haben, welche sich in einer Einnahmeverweigerung des Säuglings oder einem erschwerten Umgang mit den Medikamentenkapseln äußerten. Eine weitere Frage richtete sich auf Unterbrechungen der Therapie, welche in 14 Fällen (31,1%) bejaht wurde. Grund war in zwei Drittel der Fälle eine Atemwegsinfektion des Säuglings. **Marqueling et al.** [21] beschrieben in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013, dass in 21 von 1264 Fällen (1,7%) die Behandlung mit Propranolol kurzzeitig unterbrochen werden musste. Am häufigsten (n = 7) war dies respiratorischen Nebenwirkungen (wie „pfeifender Atmung“, Bronchiolitis, Stridor oder in einem Fall (zyanotischen) Atempausen) geschuldet. Sechs der untersuchten 1264 Kinder zeigten Schlafstörungen, fünf Säuglinge kardiovaskuläre Ereignisse wie Hypotension und symptomatische Bradykardie, drei Patienten Müdigkeit und ein Säugling eine Hypoglykämie, welche allesamt eine Pausierung der Medikation zur Folge hatten. Bei ihren 55 Patienten berichteten **Schupp et al.** [46] von nur einer Therapieunterbrechung (1,8%) aufgrund einer Aggravierung eines vorbestehenden Asthma bronchiale. In einer Studie von **Stringari et al.** [37] wurden Unterbrechungen bei zwei von 62 Patienten (3,2%) beschrieben, bei denen aufgrund einer Gastroenteritis bzw. erschwertem Füttern das Risiko für eine Hypoglykämie umgangen werden sollte. **Prey et al.** [25] fanden mit 51% eine wesentlich höhere Rate an Unterbrechungen, in 40% der Fälle konnte die Therapie

allerdings erfolgreich wieder aufgenommen werden. Bei einer Nebenwirkung unter Propranolol empfiehlt es sich, diese im Rahmen einer ärztlichen Vorstellung abzuklären, um ein eventuelles Pausieren der Medikation zu diskutieren. Falls eine Therapieunterbrechung für sinnvoll erachtet wird, sollte diese so kurz wie möglich gehalten werden.

**Nebenwirkungen:** Bei den Antworten zum Thema Nebenwirkungen berichtete etwa die Hälfte der Eltern (n = 24, 53,3%) über mindestens eine Nebenwirkung im Verlauf der Therapie, wobei mit dem Fragebogen mehr Nebenwirkungen ermittelt wurden, als in den Patientenakten während der Sprechstunde dokumentiert wurden. Beim Vergleich der im Fragebogen genannten Nebenwirkungen mit denen, die im Rahmen der Sprechstunde notiert wurden, fiel eine deutliche Diskrepanz auf. Während gemäß Patientenakte die häufigsten Nebenwirkungen in respiratorischen Problemen wie Bronchoobstruktion (18,8%) und Husten (13,0%) gefolgt von Trinkunlust (7,2%) bestanden, stellten sich in der Auswertung der Fragebögen Müdigkeit (14,6%), Abgeschlagenheit (14,6%), Schlafstörungen (9,0%), Unruhe (7,9%) und kalte Akren (6,7%) als häufigste unerwünschte Ereignisse dar. Vergleicht man die angegebenen Nebenwirkungen aus dem Fragebogen mit anderen Studien, zeigen sich einige Parallelen. Eine vermehrte Tagesmüdigkeit wurde von 13 Eltern (18,6%) bei ihren Kindern beobachtet, welche den Angaben in folgenden Studien ähnelt: **Drolet et al.** [33] verzeichneten eine vermehrte Müdigkeit bei 14,4% von 1175 Patienten, **Hermans et al.** [35] bei 16,1% von 174 Säuglingen und **Buckmiller et al.** [41] bei sogar 27,2% von 41 Kindern. Damit liegen diese Angaben deutlich über dem Durchschnitt der im Rahmen der Sprechstunde (4,3%) dokumentierten Tagesmüdigkeit. Bei Schlafstörungen findet sich eine ähnliche Tendenz. Laut Fragebogen zeigten sich bei 8 Kindern (17,8%) Schlafstörungen im Verlauf der Therapie. In anderen Studien kam diese Nebenwirkung bei **Marqueling et al.** [21] bei 11,4% von 1264 Patienten, bei **Léauté-Labrèze et al.** [34] bei 22,0% von 401 Kindern, bei **Hermans et al.** [35] bei 22,4% von 174 Säuglingen, bei **Drolet et al.** [33] bei 24,3% von 1175 Patienten sowie im **Compassionate-Use-Programm** [25] aus Frankreich bei 24,4% von 906 Kindern vor. Damit liegen alle diese Angaben deutlich über denen in den Patientenakten der interdisziplinären Sprechstunde (4,4%), möglicherweise weil

hiernach nicht explizit gefragt wurde. Ähnliches zeigte sich bei kalten Akren als Nebenwirkung der Propranolol-Behandlung. Die Eltern der Würzburger Säuglinge beschrieben bei sechs Kindern (8,6%) kühle distale Extremitäten unter Therapie. In anderen Studien wurde diese Nebenwirkung von **Marqueling et al.** [21] bei 5,1% von 1264 Patienten, von **Drolet et al.** [33] bei 11,0% von 1175 Patienten, von **Tang et al.** [38] bei 25,0% von 104 Säuglingen und von **Hermans et al.** [35] bei sogar 36,2% der 174 behandelten Kinder beobachtet. In den Patientenakten wurden in keinem Fall kalte Extremitäten dokumentiert. Als essentiell ist anzusehen, die Eltern vor Therapiebeginn hinlänglich über mögliche Nebenwirkungen und bei deren Auftreten über die Dringlichkeit einer ärztlichen Vorstellung aufzuklären, um rasch mit einer möglichen Dosisreduktion oder Unterbrechung der Medikation reagieren zu können.

**Rebound:** Abschließend beurteilten die Eltern ihre Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis mit der Durchschnittsnote 1,6. Ein Rebound wurde bei 12 Säuglingen (26,7%) von den Eltern beobachtet, wohingegen laut Patientenakten 28 Säuglinge (40,6%) einen Rebound unterschiedlichen Ausmaßes entwickelten. Gemäß Dokumentation in der Sprechstunde zeigten die meisten Säuglinge (35,5%) ein geringes, vier Kinder (6,5%) ein mäßiges und zwei Patienten (3,2%) ein erhebliches Wiederaufflammen. Die Fallzahlen von Kindern mit einem Rebound nach Absetzen von Propranolol liegen in diversen Studien bei 10-20%. In diesem Rahmen liegt auch die Reboundrate (26,7%), welche die Eltern im Fragebogen angaben; sie ist also deutlich niedriger als die aus den Patientenakten ermittelte Häufigkeit. Die Diskrepanz mag sich dadurch erklären, dass der in der Sprechstunde größtenteils dokumentierte „geringe“ Rebound, der mit 35,5% den größten Anteil ausmachte, womöglich bei anderen Autoren gar nicht als ein solcher beschrieben wurde. Eine Schwierigkeit bei der Beurteilung besteht auch darin, dass keine klare Definition eines Rebounds existiert. **Léauté-Labrèze et al.** [34] beschrieben eine Reboundrate von 10%, **Stringari et al.** [37] von 11,3%, **Hermans et al.** [35] von 12,4%, **Marqueling et al.** [21] von 17% und **Bagazgoitia et al.** [45] von 19%. **Vercellino et al.** [36] beschrieben das Auftreten eines Rebounds in 31,8% unter 68 behandelten Säuglingen, wobei sich in 22,9% ein leichtes und in 9,3% der Fälle ein mäßiges bis erhebliches Wiederaufflammen des

Hämangioms zeigte. Wichtige Faktoren für das Auftreten eines Rebounds sind wohl die Therapiedauer, die Medikamentendosis und das Alter der Kinder bei Absetzen der Therapie.

**Zusammenarbeit mit Kinderärzten:** Die meisten Eltern (73,3%) gaben an, von einem Arzt am Universitätsklinikum Würzburg erstmalig von der Behandlungsmöglichkeit mit Propranolol erfahren zu haben. In lediglich jeweils 5 Fällen (11,1%) geschah dies durch den niedergelassenen Kinderarzt oder einen anderen betreuenden Arzt wie dem niedergelassenen Hautarzt. Die Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg wurde in den meisten Fällen (69,2%) vom niedergelassenen Kinderarzt veranlasst. Zwei Drittel der Eltern (61,4%) bestätigten, vom Kinderarzt über Hämangiome und deren Behandlungsoptionen informiert worden zu sein, wobei lediglich gegenüber einem Drittel aller Eltern (35,7%) Propranolol erwähnt wurde. Auf die Frage, wie die Eltern die Einstellung des Kinderarztes hinsichtlich Propranolol einschätzen, beantworteten dies 74,3% mit „positiv“ und nur ein Elternpaar mit „negativ“. Lediglich etwas mehr als die Hälfte der Eltern (59,1%) gab an, dass der niedergelassene Pädiater das Hämangiom in regelmäßigen Abständen kontrolliert hatte. In anderen Studien konnten keine vergleichbaren Angaben zur Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten gefunden werden.

**Begleitprobleme:** Probleme mit der Kostenübernahme der Krankenkassen wurden lediglich in einem Fall angegeben. Ein Viertel der befragten Eltern (23,3%) merkte an, dass die Apotheken bei der Herstellung der individuellen Medikamentendosis der einzelnen Kapseln Probleme hatten.

Zusammenfassend stellt Propranolol eine wirksame, sichere und anderen etablierten Therapieoptionen deutlich überlegene Behandlungsoption bei komplikationsträchtigen infantilen Hämangiomen dar. Seit der Zufallsentdeckung im Jahr 2008 und der Zulassung von Propranolol für die Behandlung von infantilen Hämangiomen im Jahr 2014 sind Wirkweise, Therapieerfolge und Nebenwirkungen des anfangs noch Off-label verschriebenen Medikamentes Gegenstand zahlreicher Studien. Da Propranolol ein für die Indikation Säuglingshämangiome relativ neues Medikament ist, sind Aussagen zu Langzeitnebenwirkungen kaum möglich. Befürchtungen zu zentralnervösen Auswirkungen konnten in den 2015 bis 2017

publizierten Untersuchungen von **Moyakine et al.** [50-52] nicht bestätigt werden. Die Autoren untersuchten bei Propranolol-behandelten Kindern unterschiedlichen Alters, ob Langzeitveränderungen der psychomotorischen Entwicklung, des Wachstums oder des Sozialverhaltens vorlagen.

**Schlussfolgerungen:** Gemäß bisherigen Erfahrungen und aktueller Datenlage empfiehlt sich bei der Propranolol-Therapie eine frühzeitige Beurteilung betroffener Säuglinge durch einen Arzt mit Erfahrung in der Propranolol-Behandlung, eine strenge Indikationsstellung, allerdings auch ein rascher Behandlungsbeginn bei entsprechender Indikation, um möglichen Komplikationen durch ein Fortschreiten des Hämangioms frühzeitig entgegenzuwirken. Außerdem muss weniger Tumolvolumen zurückgebildet werden, wenn die Therapie früher begonnen wird. Zugelassen ist Hemangirol® bei Säuglingen ab einem Alter von 5 Wochen, wobei Frühgeborene mit einem korrigierten Alter unter 5 Wochen nicht therapiert werden sollten. Im Rahmen des **Compassionate-Use-Programms** [25] zeigte sich aber, dass vier behandelte Kinder, welche jünger als 35 Wochen alt waren, die Propranolol-Therapie ebenso unproblematisch vertrugen wie ältere Kinder. Bei ausgeprägten Befunden, beispielsweise einer bereits bestehenden Funktionseinschränkung oder Ulzeration, erscheint es sinnvoll, mit einer höheren Dosierung (3 mg Propranolol/kg/Tag) einzusteigen als bei weniger komplikationsträchtigen Hämangiomen. In zahlreichen Studien [21, 25] und auch in der vorliegenden Würzburger Untersuchung zeigt bereits eine Dosierung von 2 mg/kg/Tag eine hervorragende Wirkung. Daher ist es sinnvoll, eine höhere Dosierung besonders komplikationsträchtigen Hämangiomen und solchen mit bereits eingetretenen Komplikationen vorzubehalten. Vor Therapiebeginn empfiehlt sich eine detaillierte Anamnese, welche unter anderem auf Atemwegsprobleme, kardiovaskuläre Erkrankungen auch in der Familie und bekannte Hypoglykämieeigung in der Krankengeschichte abzielen sollte. Die Einleitung der Propranolol-Therapie erfolgt in Deutschland meist unter stationären Bedingungen. Bei guter Verträglichkeit sollte das Medikament, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen pro Tag, während bzw. nach dem Essen gegeben werden, um das Hypoglykämierisiko zu minimieren. Verlaufskontrollen in regelmäßigen Abständen sind unabdingbar, um die Dosis dem steigenden Gewicht des Patienten

anzupassen und Nebenwirkungen frühzeitig erkennen zu können. Es empfiehlt sich neben respiratorischen Nebenwirkungen wie „pfeifende Atmung“ und Husten, auch schwer objektivierbare vegetative Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Schlafstörungen zu erfragen. Eine aktive Kommunikation mit den Eltern über Symptome potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, Bronchospasmus oder Durchfall bzw. Erbrechen ist essentiell, um eine möglichst rasche Konsequenz daraus ziehen zu können. Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen erscheint – entsprechend der Wachstumskinetik von Hämangiomen – eine ausreichend lange Therapie bis etwa zum Ende des 12. Lebensmonats in den meisten Fällen sinnvoll und ausreichend. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erfolgen, da bei einer kürzeren Anwendungsdauer eher mit einem Rebound zu rechnen ist [34]. Beim Absetzen von Propranolol ist eine Ausschleichphase nicht zwingend notwendig. Nach Therapieende sind weitere Verlaufskontrollen zu empfehlen, um einen möglichen Rebound feststellen zu können. In seltenen Fällen kann es nach Absetzen von Propranolol zu einem stärkeren Rezidiv des Hämangioms kommen, was eine konsekutive Wiederaufnahme der Therapie zur Folge haben könnte.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Untersuchung fasst Ergebnisse bei 69 Säuglingen zusammen, die in den Jahren 2010 bis 2014 aufgrund eines oder mehrerer proliferierender infantiler Hämangiome mit eingetretenen oder drohenden Komplikationen am Universitätsklinikum Würzburg mit dem Betablocker Propranolol oral behandelt wurden. Die Patientendaten wurden hinsichtlich demografischer Angaben, klinischem Erscheinungsbild, Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie, Befundveränderungen unter Propranolol sowie möglicher Nebenwirkungen unter Therapie ausgewertet. Die Säuglinge, darunter drei Viertel (76,8%) Mädchen, wiesen 64 (61,0%) infantile Hämangiome am Kopf, 20 (19,0%) an den Extremitäten, 17 (16,2%) am Rumpf, vier (3,8%) im Genitalbereich und in vier Fällen Leberhämangiome auf. Bei den Hämangiomen handelte es sich in etwa der Hälfte der Fälle (45,6%) um gemischt kutan-subkutane, in einem Drittel (33,8%) um rein kutane und in 20,6% um rein subkutane Befunde. Die Indikation zur Propranolol-Therapie bestand in 44 Fällen (63,8%) in einer drohenden Funktionseinschränkung, in 12 Fällen (17,4%) in einer drohenden kosmetischen Beeinträchtigung, in sieben Fällen (10,1%) in einer bereits bestehenden Funktionseinschränkung und in je drei Fällen (jeweils 4,3%) in einer bestehenden kosmetischen Beeinträchtigung und Ulzeration. Die Säuglinge waren bei Therapiebeginn durchschnittlich 15,3 Wochen (3 Wochen bis 9,3 Monate) alt. Bei der ersten Wiedervorstellung etwa einen Monat nach Therapiebeginn zeigten 97,1% der behandelten Kinder eine Befundbesserung im Sinne einer mehr oder weniger deutlichen Regredienz der Hämangiome. Bei Therapieende wiesen fast alle (67 von 69 Patienten) mit Propranolol behandelten Kinder eine Besserung des Hämangioms bezüglich Größe, Farbe und Erhabenheit auf, 85,5% sogar eine erhebliche Regredienz im Vergleich zum Ausgangsbefund. Ein Rebound nach Therapieende zeigte sich bei 28 Säuglingen (40,6%), wobei dieser in den meisten Fällen (31,9%) als gering beschrieben wurde. In zwei Fällen wurde wegen eines progredienten Hämangioms nach Absetzen der Therapie eine erneute Propranolol-Therapie begonnen. Unter der Behandlung mit Propranolol entwickelten 35,3% der behandelten Kinder mindestens eine Nebenwirkung, davon 19,1% mehr als eine, wobei diese fast immer als transient und mild eingestuft

wurde. Laut Dokumentation in der Patientenakte der interdisziplinären Hämangiomsprechstunde trat in 13 Fällen (19,1%) eine Bronchoobstruktion, in 9 Fällen (13,2%) Husten, in fünf Fällen (7,3%) eine Trinkunlust sowie in je drei Fällen (jeweils 4,4%) vermehrte Tagesmüdigkeit, Schlafstörungen und eine Hypotension auf. Bei je einem Kind (1,5%) kam es zu vermehrter Unruhe, Abgeschlagenheit, Spuckneigung und Durchfall.

Von 45 der 69 Elternpaare wurden nach Therapieende Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der Behandlung ihrer Kinder ausgefüllt. Unterbrechungen der Therapie wurden in 14 Fällen (31,1%) beschrieben, wobei in zwei Dritteln der Fälle (64,3%) eine Atemwegsinfektion als Grund angegeben wurde. Nebenwirkungen unter Therapie wurden von 24 Elternpaaren (53,3%) beobachtet, wobei es sich in je 13 Fällen (je 42,9%) um Müdigkeit und Abgeschlagenheit, in 8 Fällen (11,4%) um Schlafstörungen, in sieben Fällen (10,0%) um vermehrte Unruhe und in sechs Fällen (8,6%) um kalte Hände und Füße handelte. Eine gravierende Nebenwirkung wurde bei keinem Säugling beobachtet. Bei der Frage nach der Zufriedenheit der Eltern mit dem Therapieergebnis vergaben die Elternpaare eine Durchschnittsnote von 1,6. Einen Rebound beobachteten die Eltern von 12 Kindern (26,7%), wobei dieser in den meisten Fällen gering war und kurz nach Beendigung der Therapie auftrat. Drei Viertel (73,3%) der Eltern gab an, erstmalig von einem Arzt des Universitätsklinikums Würzburg von der Propranolol-Therapie erfahren zu haben, in lediglich je 11,1% waren die Eltern durch den niedergelassenen Kinderarzt oder Hautarzt vorinformiert. In zwei Dritteln der Fälle (68,2%) war es der niedergelassene Kinderarzt, der die Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg veranlasste. Rund zwei Drittel (61,4%) der befragten Eltern gaben an, bereits vom Kinderarzt über Hämangiome und deren Behandlungsoptionen informiert worden zu sein, allerdings waren etwa zwei Drittel der Eltern (64,3%) vorher nicht über eine Behandlung mit Propranolol informiert worden. Die Einstellung des Kinderarztes gegenüber einer Propranolol-Therapie wurde in rund drei Viertel der Fälle (74,3%) als positiv bewertet. Vor der Zulassung von Propranolol mussten von den Apotheken individuelle Medikamentendosen hergestellt werden, wobei laut Aussage der Eltern in einem Viertel der Fälle (23,3%) Probleme auftraten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen in Zusammenschau mit zahlreichen Publikationen zu diesem Thema, dass Propranolol bei proliferierenden

Säuglingshämangiomen eine sehr gute Wirkung bei gleichzeitig überschaubaren und in Einzelfällen gravierenden Nebenwirkungen hat. Damit avancierte Propranolol zum Medikament der Wahl in der Behandlung komplikationsträchtiger Säuglingshämangiome und zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber früher favorisierten Therapieoptionen wie oralen Kortikosteroiden oder der Neodym:YAG-Laser-Therapie. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die orale Propranolol-Therapie eine sichere und hocheffektive Therapie komplikationsträchtiger infantiler Hämangiome darstellt, die das Spektrum der Behandlungsoptionen revolutioniert hat.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Kilcline CH, Frieden IJ, 2008, *Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature*, *Pediatr Dermatol*, 25(2): p.168-73.
- 2 Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, 1988, *Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations*, Philadelphia: Saunders, p.483.
- 3 Behr GG, Johnson C, 2013, *Vascular Anomalies: Hemangiomas and Beyond—Part 1, Fast-Flow Lesions*, *Am J Roentgenol*, 200(2): p.414-22.
- 4 North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC, 2000, *GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas*, *Hum Pathol*, 31(1): p.11-22.
- 5 Cremer H, 2009, *Hämangiome - Klassifizierung und Therapie-Empfehlungen*, *Pädiatrie Hautnah*, p.133-46.
- 6 Hoeger PH, 2011, *Infantile haemangioma: New aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children*, *Br J Derm*, 164(2): p.234-5.
- 7 Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K, 2011, *Infantile Hemangiome, Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities*, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 25(11): p.1245-53.
- 8 Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF, 2013, *Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy*, *Pediatrics*, 131(1): p.99-108.
- 9 North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE et al., 2001, *A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta*, *Arch Dermatol*, 137(5): p.559-70.
- 10 Margileth AM, Museles M, 1965, *Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management*, *JAMA*, 194(5): p.523-6.
- 11 Fette A, 2013, *Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy*, *Scientific World Journal*, 2013:850193.
- 12 Phan TA, Adams S, Wargon O, 2006, *Segmental hemangiomas of infancy: a review of 14 cases*, *Australas J Dermatol*, 47(4): p.242-7.

- 13 tockman A, Boralevi F, Taïeb A, 2007, *SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization*, *Dermatology*, 214(1): p.40-5.
- 14 Continuing Medical Education, 2011, *Hämangiome im Kindesalter*, Hans Huber Verlag, Praxis, 100(10): p.575-84.
- 15 Hall GW, 2001, *Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management*, *Br J Haematol*, 112(4): p.851-62.
- 16 Mentzel T, Wollina U, Castelli E, Kutzner H, 1996, *Büschelartiges Hämangiom ("tufted angioma")*, *Hautarzt*, 47(5): p.369-75.
- 17 S2k-Leitlinie 006/100, 2015, *Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter*, AWMF Online.
- 18 Luu M, Frieden IJ, 2013, *Haemangioma: clinical course, complications and management*. *Br J Dermatol*, 169(1): p.20-30.
- 19 Altmeyer P, 2016, *Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin*, Zugriffsdatum 24.09.2019 <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=1619>.
- 20 Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M et al., 2000, *Severe hypothyroidism caused by 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas*. *N Engl J Med*, 343(3): p.185-9.
- 21 Marquelin AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB, 2013, *Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review*, *Pediatr Dermatol*, 30(2): p.182-91.
- 22 Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS et al., 2014, *The effectiveness of propranolol in treating infantile hemangiomas: A meta-analysis including 35 studies*, *Br J Clin Pharmacol*, 78(1): p.44-57.
- 23 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F et al., 2008, *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*, *N Engl J Med*, 358(24): p.2649-51.
- 24 Compendium by HCl Solutions, *Hemangiol Lösung 3.75 mg/ml*, Zugriffsdatum 24.09.2019 <http://compendium.ch/prod/hemangiol-los-3-75-mg-ml/de>.
- 25 Prey S, Voisard JJ, Delarue A, Lebbe G et al., 2016, *Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma*, *JAMA*, 315(4): p.413-5.

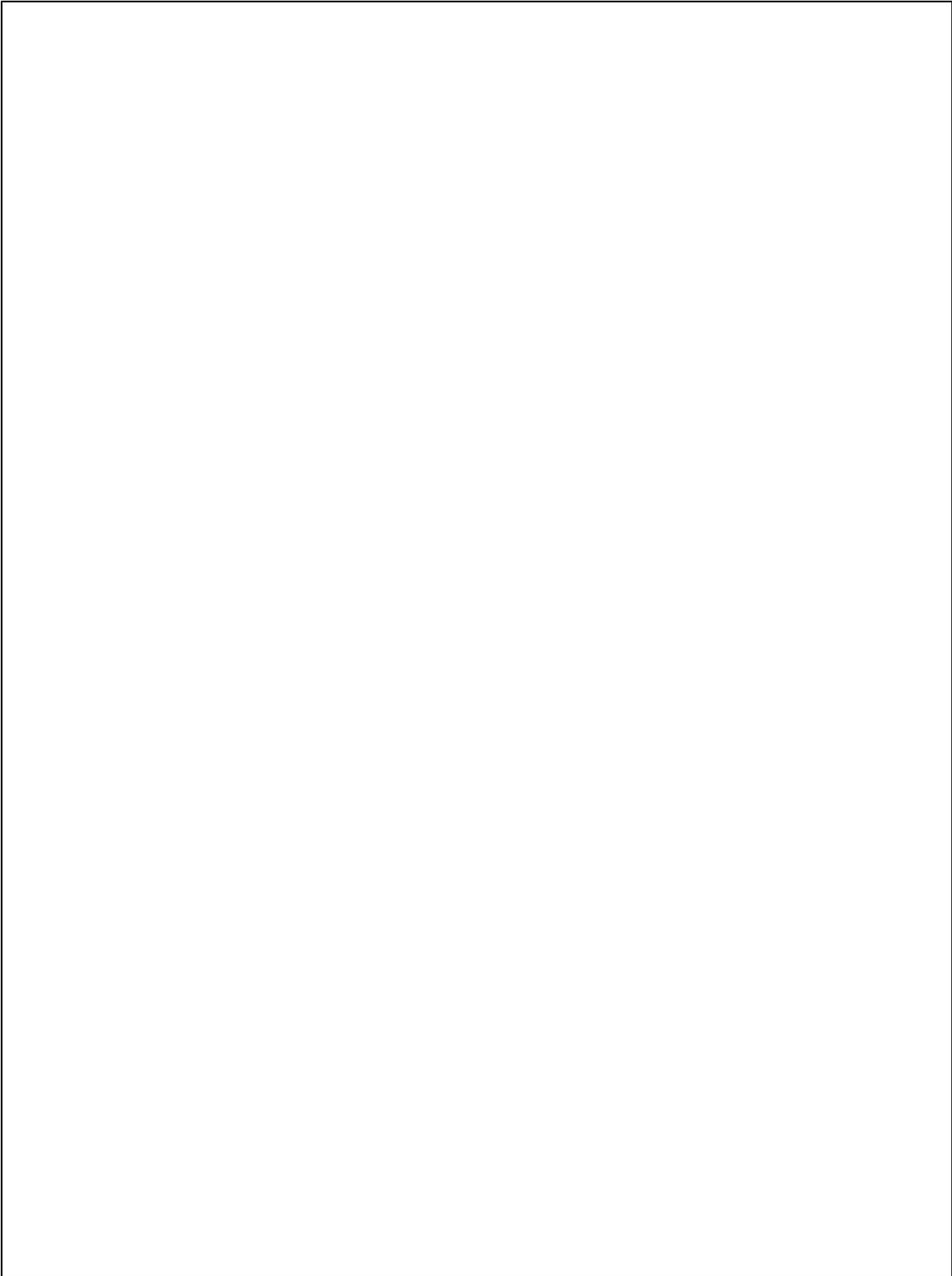
- 26 Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Zugriffsdatum 24.09.2019  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Propranolol\\_2014-09-01-D-128\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf).
- 27 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014, Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Zugriffsdatum 24.09.2019  
[https://www.iqwig.de/download/A14-29\\_Propranolol\\_Kurzfassung\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-29_Propranolol_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- 28 Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015, Hemangirol, Zugriffsdatum 24.09.2019  
<http://www.kbv.de/html/13700.php>.
- 29 Karow T, Lang-Roth R, 2007, Pharmakologie und Toxikologie. Karow T., 15. Aufl.: p.81-5.
- 30 Compendium by HCl Solutions, Propranolol/- retard Helvepharm, Zugriffsdatum 24.09.2019  
<http://compendium.ch/mpro/mnr/3745/html/de#7100>.
- 31 Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA et al., 1994, *Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood*, J Clin Invest, 93(6): p.2357-64.
- 32 Storch CH, Hoeger PH, 2010, *Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action*, Br J Dermatol, 163(2): p.269-74.
- 33 Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A et al., 2013, *Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference*, Pediatrics, 131(1): p.128.
- 34 Léauté-Labrèze C, Hoeger PH, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L et al., 2015, *A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma*, N Engl J Med, 372(8): p.735-46.
- 35 Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM et al., 2013, *Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions*, Br J Dermatol, 168(4): p.837-43.
- 36 Vercellino N, Romanini MV, Pelegrini M, Rimini A et al., 2014, *The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas*, J Clin Aesthet Dermatol, 7(7): p.37-45.

- 37 Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M et al., 2016, *Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients*, *La Pediatria Medica e Chirurgica*, 38(2): p.113.
- 38 Tang LY, Hing JW, Tang JY, Nishikawa H et al., 2015, *Predicting complications with pretreatment testing in infantile haemangioma treated with oral propranolol*, *Br J Ophthalmol*, 100(7): p.902-6.
- 39 Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L, 2015, *Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: A meta-analysis*, *PLoS One*, 10(9), doi: 10.1371/journal.pone.0138100.
- 40 Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K, 2013, *Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis*, *Plast Reconstr Surg*, 131(3): p.601-13.
- 41 Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y et al., 2010, *Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center*, *Laryngoscope*, 120(4): p.676-81.
- 42 Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, Walker L et al., 2013, *Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas*, *Can J Plast Surg*, 21(1): p.23-8.
- 43 Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J et al., 2010, *Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants*, *Br J Dermatol*, 162(2): p.466-8.
- 44 Turhan AB, Bör Ö, Özdemir ZC, 2016, *Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: single-center experience*, *J Cosmet Dermatol*, 15(3): p.206-302.
- 45 Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A, 2011, *Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol*, *Pediatr Dermatol*, 28(6): p.658-62.
- 46 Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S, 2011, *Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome*, *Pediatr Dermatol*, 28(6): p.640-4.
- 47 Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA et al., 2016, *Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: A Meta-analysis*, *Pediatrics*, 137(2), doi: 10.1542/peds.2015-3896.

- 48 Raphael MF, Breur JM, Vlasveld FA, Elbert NJ et al., 2016, *Treatment of infantile hemangiomas: therapeutic options in regard to side effects and adverse events - a review of the literature*, *Expert Opin Drug Saf*, 15(2): p.199-214.
- 49 Langley A, Pope E, 2015, *Propranolol and central nervous system function: Potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas*, *Br J Dermatol*, 172(1): p.13-23.
- 50 Moyakine AV, Hermans DJ, Fuijkschot J, van der Vleuten CJ, 2015, *Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development*, *J Am Acad Dermatol*, 73(2): p.341-2.
- 51 Moyakine AV, Kerstjens JM, Spillekom-van Koullil S, van der Vleuten CJ, 2016, *Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years*, *J Am Acad Dermatol*, 75(1): p.59-63.
- 52 Moyakine AV, Spillekom-van Koullil S, van der Vleuten CJ, 2017, *Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with psychological problems at 7 years of age*, *J Am Acad Dermatol*, 77(1): p.105-8.
- 53 Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB, 1999, *Complications of Systemic Corticosteroid Therapy for Problematic Hemangioma*, *Plast Reconstr Surg*, 104(6): p.1616-23.
- 54 Kim KH, Choi TH, Choi Y, Park YW et al., 2017, *Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: A randomized clinical trial*, *JAMA Dermatol*, 153(6): p.529-36.
- 55 Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L, 2015, *Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: A meta-analysis*, *PLoS One*; 10(9), doi: 10.1371/journal.pone.0138100.
- 56 Wang C, Wang Q, Xiang B, Chen S et al., 2018, *Effects of propranolol on neurodevelopmental outcomes in patients with infantile hemangioma: A case-control study*, *Biomed Res Int*, Article-ID: 5821369.
- 57 Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B et al., 2018, *Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management*, *Sci Rep*, 8(1): p.4264.
- 58 Thai T, Wang C, Chang C, Brown J, 2019, *Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *J Clin Med*, 8(2): p. 268.

## **7 Anhang**

### **7.1 Anschreiben an die Eltern**



## 7.2 Elterninformation

# Universitätsklinikum Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Hautkrebszentrum**

Direktor: Prof. Dr. Matthias Goebeler



Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

November 2013

1 / 2

## Retrospektive Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit der Propranolol-Therapie bei proliferierenden Säuglings-Hämangiomen

### Elterninformation

Sehr geehrte Eltern,

Wir möchten Ihnen vorschlagen an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse können für künftige Patienten hilfreich sein. Dieses Informationsblatt beschreibt die Untersuchung.

#### 1. Hintergrund

Hämangiome, die eines der häufigsten gutartigen Gefäßtumoren des frühen Kindesalters sind, bilden sich in aller Regel spontan nach Jahren zurück. Tritt ein Hämangiom allerdings an einer kritischen Lokalisation (z.B. Gesicht, Schambereich) auf oder stellt es eine drohende oder bestehende kosmetische Beeinträchtigung dar, ist es ratsam therapeutisch frühzeitig einzugreifen. Hierzu stehen verschiedene Optionen zu Verfügung. Zum einen gibt es die mechanische Variante durch eine Kälte-, Laser- oder operative Behandlung, zum anderen steht die medikamentöse Therapie durch verschiedene Präparate zur Verfügung. Eines dieser Medikamente ist Propranolol, dessen wachstumshemmende Wirkung auf Hämangiome durch eine Zufallsbeobachtung im Jahre 2008 herausgefunden wurde. Seitdem hat Propranolol durch seine hohe Wirksamkeit und geringe Nebenwirkungsrate in der Hämangiom-Therapie bei Säuglingen einen großen Stellenwert erreicht. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wollen wir nun rückblickend die in Würzburg behandelten Patienten und die Erfahrungen, die wir mit ihrer Behandlung durch Propranolol gewonnen haben, zusammenfassen.

#### 2. Zweck und Ablauf der Studie

In einer retrospektiven Untersuchung, d.h. einer Studie, in der man von der Gegenwart ausgehend die Vorgeschichte untersucht, sollen daher Daten über die Propranolol-Behandlung und dessen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Säuglingen mit Hämangiomen gesammelt werden. Hierzu sollen die ambulanten und stationären Krankenakten von Patienten genutzt werden, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 in der Kinderklinik betreut wurden.

Außerdem soll mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens Ihre persönliche Einstellung zur Therapie Ihres Kindes, mögliche Nebenwirkungen von Propranolol und Ihre Zufriedenstellung des Therapieergebnisses erfragt werden. Hierzu werden die Fragebögen auf postalischem Weg versandt und hausintern ausgewertet. Die Ergebnisse, die sich aus den Fragebögen ergeben,

**DKG** Zertifiziertes  
KREBSGESELLSCHAFT Hautkrebszentrum

**CCC**  
Comprehensive Cancer Center  
Mainfranken

**TUV NORD**  
Zertifiziert nach:  
DIN EN ISO 9001: 2008

Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Uniklinikum Bereich D, zu erreichen.

werden mit den Informationen, welche aus den Akten herausgeschrieben wurden, verglichen, zusammengefasst und bewertet. Hieraus gewonnene Erkenntnisse werden mit bereits zu diesem Thema veröffentlichten Studien verglichen und beurteilt.

Die Auswertung der Daten kann dann einen genauen Überblick über Wirkung und Nebenwirkung von Propranolol bei Hämangiomen bei Säuglingen bieten. Das ermöglicht uns auch in Zukunft eine optimal angepasste Therapie und eine mögliche Früherkennung von Nebenwirkungen unter Propranolol.

### **3. Teilnahme, Widerruf der Studie**

Die Teilnahme an der Befragung ist **freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Bei Widerruf wird Ihr Befragungsbogen vernichtet und eine bereits stattgefundene Auswertung anonymisiert, d.h. dass keine Beziehung zu Ihrer Person mehr möglich ist.

### **4. Welche Risiken und Nachteile sind mit der Teilnahme verbunden?**

Da es sich um eine reine Befragung und hausinterne Auswertung handelt, ergeben sich **keine Risiken oder Nachteile** durch die Studienteilnahme. Auch die Nichtteilnahme an der Studie führt zu keinen Nachteilen.

### **5. Datenschutz und Schweigepflicht**

Im Verlauf der Studie erhobene Daten werden für einen Zeitraum von 10 Jahren auf elektronischen Datenträgern gespeichert und streng vertraulich behandelt. Der Zugang zu diesen Daten ist auf die Personen begrenzt, die an der Studie direkt mitwirken. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form verarbeitet, d.h. Ihre Personaldaten werden bei der Auswertung durch einen Zahlencode ersetzt. Alle geltenden Datenschutzbestimmungen werden beachtet, die an der Befragung beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht.

### **6. Wofür werden die Ergebnisse der Studie verwendet?**

Die Ergebnisse der Studie werden in einer Doktorarbeit zusammengeschrieben und gegebenenfalls in einer Fachzeitschrift veröffentlicht.

### **7. Wer hat die Studie begutachtet?**

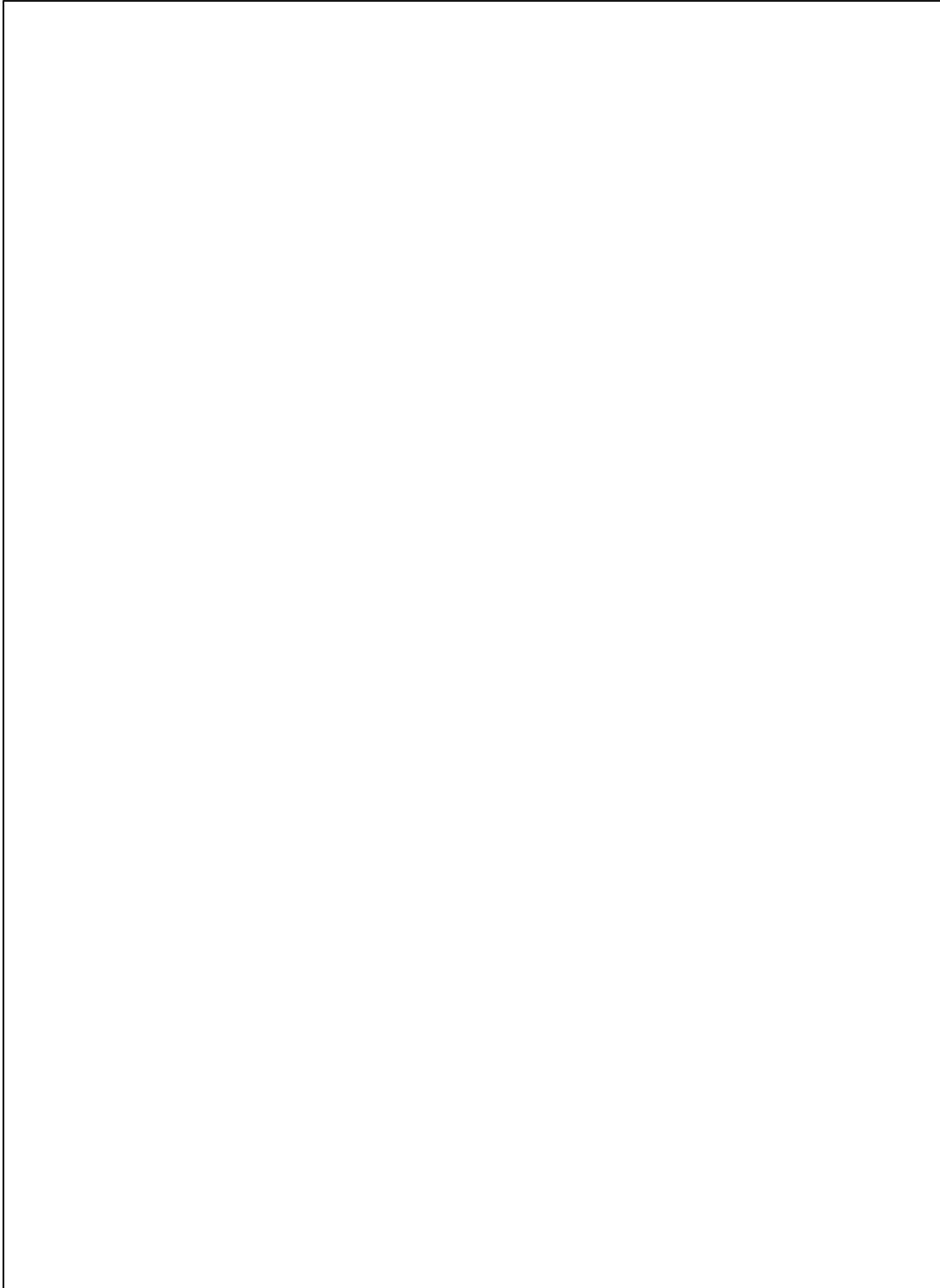
Die Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universität Würzburg begutachtet. Es bestanden keine Bedenken gegen die Studie.

### **8. Kontakte**

Ansprechpartner sind der leitende Oberarzt Prof. Dr. Henning Hamm (0931/201-26353) der Hautklinik, Oberärztin Dr. Barbara Wiewrodt (Tel.: 0931/201-27728) der Kinderklinik oder Doktorandin Carolin Tillmann (email: [tillmann.carolin@gmail.com](mailto:tillmann.carolin@gmail.com)).

**Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Es steht Ihnen jederzeit frei, Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Wenn Sie sich entscheiden, nicht an der Studie teilzunehmen oder Ihre Teilnahme zurückzuziehen, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.**

### 7.3 Einverständniserklärung

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for a declaration or agreement. It occupies the central portion of the page.

## 7.4 Fragebogen

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

### Eltern-Fragebogen zur Propranolol-Behandlung

**Herzlichen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen, diesen Fragebogen auszufüllen!**

Wir bitten Sie, alle Fragen genau durchzulesen, nacheinander zu bearbeiten und keine Fragen auszulassen. Bitte achten Sie darauf, alle Fragen vollständig und so aufrichtig wie möglich zu beantworten. Setzen Sie in den Fragen mit Ankreuzmöglichkeiten bitte nur ein Kreuz. Kreuzen Sie bei den Fragen mit einer Schulnotenskala bitte diejenige Note an, die für Sie am ehesten zutrifft.

1. Wie gut wurden Sie Ihrer Einschätzung nach aufgeklärt über...
 

	sehr gut	gut	befriedigend	ausreichend	mangelhaft	ungenügend
... Hämangiome und deren Wachstumsverhalten?	<input type="checkbox"/>					
... mögliche Therapieoptionen bei Hämangiomen?	<input type="checkbox"/>					
... das genaue Vorgehen bei der Propranolol-Therapie?	<input type="checkbox"/>					
... mögliche Nebenwirkungen der Propranolol-Therapie?	<input type="checkbox"/>					
  
2. Hatten Sie Bedenken, weil es sich bei der Propranolol-Therapie um eine Behandlung außerhalb der zugelassenen Indikationen handelte?
 

nein     ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_
  
3. Wie groß war Ihre Sorge, dass Ihr Kind *ohne* die Propranolol-Therapie einen nachhaltigen Schaden erleidet?
 

	sehr groß	groß	mäßig	gering	gar nicht	weiß nicht
	<input type="checkbox"/>					
  
4. Wie groß war Ihre Sorge, dass Ihr Kind *mit* der Propranolol-Therapie einen nachhaltigen Schaden erleidet?
 

	sehr groß	groß	mäßig	gering	gar nicht	weiß nicht
	<input type="checkbox"/>					
  
5. Wurde Ihr Kind voll gestillt?
 

nein     ja, bis wann? \_\_\_\_\_
  
6. Gab es Probleme bei der Verabreichung des Medikamentes?
 

nein     ja, welche? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_
  
7. Haben Sie eine oder mehrere Pausen bei der Gabe des Medikamentes eingelegt?
 

nein     ja, wieso? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_
  
8. Wie gut hat Ihr Kind die Therapie vertragen?
 

	sehr gut	gut	befriedigend	ausreichend	mangelhaft	ungenügend
	<input type="checkbox"/>					
  
9. Sind unter der Therapie folgende Symptome bei Ihrem Kind neu aufgetreten?
 

	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja,	an wenigen Tagen	in einigen Wochen	über mehrere Monate
Abgeschlagenheit / Lethargie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blähungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalte Hände / Füße	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		an wenigen Tagen	in einigen Wochen	über mehrere Monate		
Krämpfe	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Müdigkeit / Schläfrigkeit	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
„Pfeifende“ / erschwerte Atmung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Schlafstörungen / Alpträume	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Spuckneigung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Stuhlverhalt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Trinkunlust	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Verhaltensauffälligkeiten / Unruhe	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sind andere Symptome neu aufgetreten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, welche? _____					
	_____					
	_____					
Wurden Symptome vom Kinderarzt abgeklärt?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, welche? _____					
	_____					
10. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis der Therapie?	sehr gut	gut	befriedigend	ausreichend	mangelhaft	ungenügend
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Falls die Therapie vor mehr als 3 Monaten beendet wurde: Ist das Hämangiom nach Absetzen der Therapie noch einmal gewachsen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, wann? _____					
12. Würden Sie die Therapie bei einem weiteren Kind mit einem Hämangiom durchführen lassen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, warum nicht? _____					
13. Wie haben Sie von der Möglichkeit einer Propranolol-Therapie erfahren?	<input type="checkbox"/> Arzt in der Uniklinik <input type="checkbox"/> Kinderarzt <input type="checkbox"/> Anderer Arzt <input type="checkbox"/> Bekannte oder Freunde <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Anders? Wenn ja, wie? _____					
14. Wussten Sie schon vor der Vorstellung Ihres Kindes in der Uniklinik von der Möglichkeit der Propranolol-Therapie?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, woher? _____					
15. Wer hat die Vorstellung Ihres Kindes in der Uniklinik veranlasst?	<input type="checkbox"/> niedergelassener Kinderarzt <input type="checkbox"/> Arzt in einer anderen Klinik <input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> anderer Arzt <input type="checkbox"/> Eigeninitiative					
16. Wurde das Hämangiom im gelben U-Heft dokumentiert?		U1	U2	U3	U4	U5

- nein    ja, in der
17. Hat Ihr Kinderarzt das Hämangiom regelmäßig kontrolliert?    ja    nein
18. Hat Ihr Kinderarzt mit Ihnen vor der Vorstellung in der Uniklinik über Hämangiome und deren Behandlung gesprochen?    ja    nein
19. Hat Ihr Kinderarzt die Möglichkeit einer Propranolol-Behandlung erwähnt?    ja    nein
20. Wie schätzen Sie die Einstellung Ihres Kinderarztes gegenüber der Propranolol-Therapie ein?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| positiv                  | neutral                  | negativ                  | weiß nicht               |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
21. Gab es Probleme bei der Kostenübernahme seitens der Krankenkasse?    ja    nein
22. Gab es Probleme bei der Herstellung der Propranolol-Kapseln in Ihrer Apotheke?    ja    nein

Haben Sie noch ergänzende Bemerkungen oder Anregungen?

---



---



---



---



---

## **Danksagung**

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Henning Hamm für die Bereitstellung der Thematik dieser Doktorarbeit. Ich weiß seine verlässliche Unterstützung, seine zahlreichen Anregungen und sein sorgfältiges Korrekturlesen überaus zu schätzen.

Großer Dank geht ebenfalls an Frau Dr. Barbara Wiewrodt aus der Kinderklinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg, die mich wohlwollend bei der Bereitstellung von Patientenakten und mit vielen Erklärungen in der Hämangiomsprechstunde unterstützte.

Vor allem geht ein Dank an die Sekretariate von Herrn Prof. Hamm (Frau Ute Düchs) und von Frau Dr. Wiewrodt (Frau Colette Dust), die mir stets bei diversen Patientenakten sowie dem Versenden der Fragebögen geduldig geholfen haben.

Ein weiterer Dank richtet sich an die Mitarbeiter der Kinderklinik und Poliklinik im Universitätsklinikum Würzburg, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen bei Recherchen der Patientenakten in den Archiven.

Ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Brigitte und Carl-Heinz Tillmann, die mich zeitlebens aus vollem Herzen unterstützt haben und nie an mir gezweifelt haben.

Ein letzter, wahrscheinlich wichtigster Dank geht an meinen Mann, Franz Roth, der mich stetig motivierte und dem ich einiges an Durchhaltevermögen verdanke.