

Diplomarbeit

**Langzeitergebnisse der Behandlung infantiler
Hämangiome mit β -Blockern – Ein Literaturreview**

eingereicht von

Tetiana Aleksieieva

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dott. Univ. FA Paolo Gasparella

Assoz. Prof. PD Dr. Georg Singer

Graz, am 19.08.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 19.08.2025

Aleksieieva Tetiana eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich sehr herzlich bei Dott. Univ. FA Priv.-Doz. Paolo Gasparella für seine wertvolle Unterstützung und Geduld bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Svitlana Aleksieieva und Mykhailo Aleksieiev, sowie meinem Großvater Boris Olyinik, die mich mit ihrer Liebe zu diesem Studium inspiriert und stets unterstützt haben.

Von Herzen möchte ich mich auch bei meiner Schwester, Dr. Yaroslava Aleksieieva, und meiner Freundin, Dr.med.univ. Valentina Klocker, bedanken, die mich während des Schreibens dieser Arbeit stets motiviert und mir wertvolle Ratschläge gegeben haben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Infantile Hämangiome (IH) sind die häufigsten gutartigen Tumore im Kindesalter und treten bei etwa 3-10% aller Neugeborenen auf. In rund 10% der Fälle ist aufgrund von Komplikationen eine Therapie erforderlich. Seit der Einführung von Propranolol im Jahr 2008 haben sich Betablocker als Goldstandard der Behandlung von IH etabliert. Dennoch sind die langfristigen Ergebnisse dieser Therapie bislang nicht vollständig geklärt.

Methoden

Eine Literaturrecherche wurde aus den üblichen Datenbanken (PubMed, Cochrane und Google Scholar) gemäß den PRISMA-Richtlinien durchgeführt. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: Behandlung des IH mit β -Blockern und ein Follow-up von mindestens 4 Jahren.

Ergebnisse

Bei der Literaturrecherche wurden zunächst 200 potenziell relevante Studien identifiziert, 7 davon wurden inkludiert.

Insgesamt zeigten die ausgewerteten Studien eine Erfolgsrate der Behandlung infantiler Hämangiome mit β -Blockern zwischen 56,7% und 97,0% je nach Studiendesign und Definition der Endpunkte. In einem kleinen Prozentsatz der Fälle ist jedoch eine zusätzliche Behandlung wie die Chirurgie oder die Lasertherapie erforderlich. In den analysierten Studien liegt die Behandlungsversagensrate bei bis zu 28,8% und die Beobachtung von Restläsionen bei bis zu 13,3%.

Diskussion

Die Behandlung von infantilen Hämangiomen mit Betablockern ist eine effektive Therapieoption. Einige Faktoren wie der Zeitpunkt des Therapiebeginns und ihre Dauer sowie die Lage und Eigenschaften der Läsion scheinen die Wirksamkeit der Therapie zu beeinflussen. Eine auf diesen Faktoren basierende Individualisierung der Therapie kann den Behandlungserfolg dieser Patient*innen verbessern. Zudem sind die vorhandenen Daten sehr heterogen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Daher sind weitere groß angelegte, standardisierte Studien notwendig, um die Behandlung weiter zu optimieren.

Abstract

Background

Infantile haemangiomas (IH) are the most common benign tumours in children, occurring in approximately 3–10% of all newborns. In about 10% of cases, treatment is required due to complications. Since the introduction of propranolol in 2008, β -blockers have become the gold standard for the treatment of IH. However, the long-term outcomes of this therapy have not yet been fully clarified.

Methods

A literature search was conducted using standard databases (PubMed, Cochrane and Google Scholar) in accordance with PRISMA guidelines. The main inclusion criteria were treatment of IH with β -blockers and a follow-up period of at least four years.

Results

The literature search initially identified 200 potentially relevant studies, of which 7 were included.

Overall, the evaluated studies reported success rates for the treatment of infantile haemangiomas with β -blockers ranging from 56.7% to 97.0%, depending on study design and endpoint definitions. However, in a small percentage of cases, additional treatments such as surgery or laser therapy were required. Among the analysed studies, treatment failure rates were reported to be as high as 28.8%, and residual lesions were observed in up to 13.3% of cases.

Discussion

The treatment of infantile haemangiomas with β -blockers is an effective therapeutic option. Several factors, such as the timing and duration of therapy, as well as the location and characteristics of the lesion, appear to influence treatment effectiveness.

Individualising therapy based on these factors may improve treatment outcomes. However, the available data are highly heterogeneous, making comparisons between studies difficult. Therefore, further large-scale, standardised studies are needed to optimise treatment strategies.

Inhalt

I. Einleitung	12
1. Epidemiologie.....	12
2. Pathogenese	12
3. Klinische Merkmale von IH	13
4. Klassifikation von IH	14
5. Differentialdiagnostik.....	17
5.1. Das Granuloma pyogenicum.....	18
5.2. Das kongenitale Hämangiom	19
5.3. Kaposiformes Hämangioendotheliom und Tufted Angioma.....	20
5.4. Venöse Malformationen	21
6. Komplikationen der IH.....	22
7. Therapie.....	25
7.1. Therapieoptionen	27
7.1.1. Systemische Therapieoptionen	28
7.1.1.1. Propranolol.....	28
7.1.1.2. Atenolol.....	29
7.1.1.3. Nadolol.....	29
7.1.1.4. Kortikosteroide	30
7.1.2. Lokale medikamentöse Therapie.....	31
7.1.2.1. Bleomycin.....	31
7.1.2.2. Timolol.....	32
7.1.2.3. Imiquimod.....	33
7.1.3. Laser- und chirurgische Therapie	34
7.1.3.1. Laser.....	34
7.1.3.2. Chirurgie	34
II. Methoden	36
1. Datenquelle und Suchstrategie	36
2. Auswahlkriterien	36
2.1. Einschlusskriterien:	36
2.2. Ausschlusskriterien:.....	36
3. Studiauswahl	36
III. Resultate	38
1. Suchergebnisse.....	38
2. Patient*innenkollektiv und Studiendesign.....	39

3. Therapie	43
3.1. Dosierung und Therapiedauer	43
3.2. Therapieergebnisse	44
IV. Diskussion.....	50
1. Zeitpunkt des Therapiebeginns	52
2. Lokalisation des Hämangioms	52
3. Morphologische Subtypen (oberflächlich, tief, gemischt).....	53
4. Ulzerationen und Proliferationsverhalten	53
5. Geschlecht.....	54
6. Dosierung und Therapiedauer	54
7. Langfristige Sicherheit und Nutzen-Risiko-Abwägung.....	55
8. Schlussfolgerung.....	55

Glossar und Abkürzungen

bFGF	= Basic fibroblast growth factor
CPI	= Cognitive Proficiency Index
ECs	= endotheliale Zellen
GLUT-1	= Glucose Transporter 1
HIF-1	= Hypoxia-inducible factor 1
IFN- α	= Interferon alpha
IFN- γ	= Interferon gamma
IH	= Infantiles Hämangiom
ISSVA	= International Society for the Study of Vascular Anomalies
KHE	= Kaposiformes Hämangioendotheliom
KMP	= Kasbach-Merrit-Phänomen
LUMBAR-Syndrom	= L ower-body hemangioma, U rogenital abnormalities/ulceration, M yelopathy (severe compression) of the spinal cord, B ony deformities, A norectal malformations and arterial anomalies, R enal anomalies
Nd:YAG	= Neodym-dotted Yttrium-aluminum-granate laser
NICH	= Non involuting congenital hemangioma
PDGF-BB	= Platelet-derived growth factor
PHACE- Syndrom	= Posterior Fossa-Haemangioma-Arterial-Cardiac-Eye anomaly
PLD	= Gepulster Farbstofflaser
RAA-System	= Renin-angiotensin-aldosterone system
RICH	= Rapidly involuting congenital hemangioma
SFIH	= Segmental facial infantile haemangioma
TA	= Tufted Angioma

TLR-7	= Toll-like-Rezeptor 7
TNF- α	= Tumornekrosefaktor
VEGF	= Vascular endothelial growth factor
VEGFR	= Vascular endothelial growth factor receptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen der Entwicklung von infantilen Hämangiomen (modifiziert, Quelle: Pierre Fabre Dermatologie <https://www.pierre-fabre-dermatologie.ch/hautgesundheit/infantile-haemangiome/>)

Abbildung 2: Häufigste Lokalisationen von IH (Quelle:(Jung, 2021))

Abbildung 3: Ein Patient mit tiefem IH des linken Auges (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz)

Abbildung 4: Ein Patient mit oberflächlichem IH an der Brust rechtsseitig (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz)

Abbildung 5: Eine Patientin mit gemischtem IH der Nase (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Medizinische Universität Graz)

Abbildung 6: Differentialdiagnosen vom IH (Quelle: Hoeger, P.H., Colmenero, I., 2014. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. Br. J. Dermatol. 171, 466–473.)

Abbildung 7: Das Granuloma pyogenicum (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz)

Abbildung 8: Deformation der Unterlippe (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz)

Abbildung 9: Ulzeration am Hinterkopf (Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz)

Abbildung 10: Verteilung der Häufigkeit der möglichen Komplikationen vom IH (Quelle:Tiemann, L., 2020. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. J Pediatr Pharmacol Ther 25, 586–599.)

Abbildung 11: Die Lokalisationen von Hochrisiko-IHs. (modifiziert Quelle:(Krowchuk et al., 2019), (Prompt: Foto realistic image of a baby face, Hyuga AI, Image Generator, Rayid, 25.02.2025; <https://hyugaai.netlify.app/>)

Abbildung 12: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit vitalem Risiko (modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

Abbildung 13: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit funktionellem Risiko
(modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

Abbildung 14: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit ästhetischem Risiko
(modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

Abbildung 15: Therapiestrategien je nach IH-Entwicklungsphase (Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

Abbildung 16: Ablaufdiagramm des Suchprozesses

Abbildung 17: Übersicht der in die Analyse einbezogenen Studien nach Studientyp

Abbildung 18: Prozentuale Verteilung nach Geschlecht

Abbildung 19: Restläsionen Studie 1 (Coulie. et al., 2024)

Abbildung 20: Restläsionen Studie 3 (Benetton et al., 2023)

Abbildung 21: Restläsionen Studie 4 (Hermans et al., 2022)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der eingeschlossenen Studien

Tabelle 2: Verteilung der Hämangiom-Lokalisationen in den eingeschlossenen Studien

Tabelle 3: Klassifikation infantiler Hämangiome nach Hautschichtbefall

Tabelle 4: Eingesetzte Therapien inkl. Substanzen und Dosierungen (Pr: Propranolol; At: Atenolol)

Tabelle 5: Therapieergebnisse

Tabelle 6: Therapieergänzungen zur Optimierung des Endergebnisses

Tabelle 7: Beobachtete Nebenwirkungen unter β -Blocker-Therapie

I. Einleitung

1. Epidemiologie

Das infantile Hämangiom (IH) ist der am häufigsten vorkommende Gefäßtumor im Kindesalter. Schätzungen zufolge sind etwa 4% der Säuglinge betroffen, wobei die berichtete Inzidenz zwischen 2% und 10% variiert (Rodríguez et al., 2021).

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines IH gehören Frühgeburtlichkeit, weibliches Geschlecht, kaukasische Ethnie und eine familiäre Vorgeschichte von IH. Das Risiko für die Entwicklung infantiler Hämangiome hängt auch mit niedrigem Geburtsgewicht zusammen, so sind 25–30% der Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 1000 g betroffen (Dickison et al., 2011; Tiemann, 2020).

2. Pathogenese

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass IHs durch eine dysregulierte Vaskulogenese und Angiogenese entstehen, ausgelöst durch Hypoxie, die eine Überexpression angiogener Faktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) bewirkt. Während hypoxia-inducible factor -1 alpha (HIF-1-Alpha) zunächst als Hauptweg für die VEGF-Genexpression galt, zeigen neuere Studien eine wichtigere Rolle von hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2-Alpha) (Janmohamed et al., 2015).

Die Entstehung von IHs könnte möglicherweise durch die Migration von Stammzellen aus dem Plazentagewebe ausgelöst werden, was durch die Expression bestimmter Marker gestützt wird. Trotz Hinweisen auf einen placentaren Ursprung gibt es widersprüchliche Ergebnisse, wie etwa die unterschiedliche Expression von Aquaporin-1 in IH- und Plazentagewebe (Mihm und Nelson, 2010).

Weitere Faktoren, darunter Basic fibroblast growth factor (bFGF), Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) und Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAA-System), tragen zur Gefäßproliferation in IHs bei. Die Rolle des RAA-Systems könnte den natürlichen Involutionsprozess von IHs im Laufe der Zeit erklären,

insbesondere unter dem Einfluss von Propranolol, das als Therapie eingesetzt wird (Dornhoffer et al., 2017).

Das Verständnis dieser Pathogenese ist entscheidend, um Betroffene mit einem hohen Komplikationsrisiko zu identifizieren und effektive Behandlungsstrategien zu entwickeln (Kowalska et al., 2021).

3. Klinische Merkmale von IH

Normalerweise sind IHs bei der Geburt nicht vorhanden. Sie entwickeln sich in den ersten 1–2 Wochen nach der Geburt und proliferieren während der ersten 1–3 Monate schnell. Die meisten beenden ihre Proliferation im Alter von 5 Monaten und bilden sich spontan und langsam in adipöses und fibröses Gewebe um. Dies passiert meist bis zum Alter von etwa 4 Jahren, manchmal jedoch auch bis zu 10 Jahren (Luu und Frieden, 2013). Die Phasen der Entwicklung infantiler Hämangiome sind in **Abbildung 1** dargestellt.

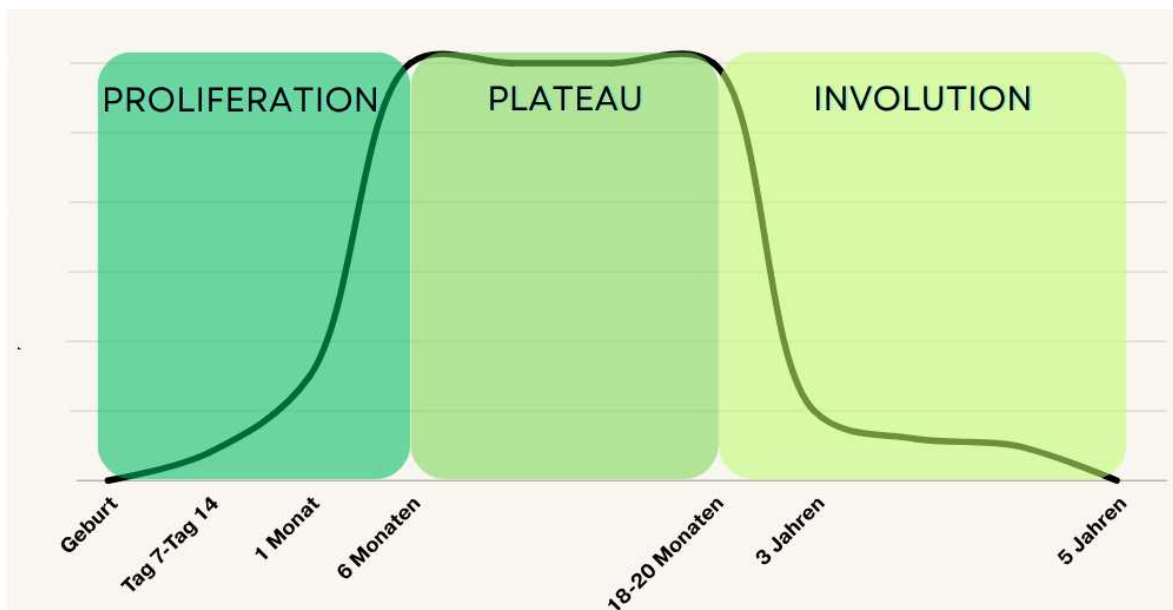


Abbildung 1: Phasen der Entwicklung von infantilen Hämangiomen (modifiziert Quelle: Pierre Fabre Dermatologie <https://www.pierre-fabre-dermatologie.ch/hautgesundheit/infantilie-haemangiome/>)

Segmentale IHs und große fokale IHs, insbesondere der tiefe Typ oder solche, die sich in der Parotis befinden, können eine verlängerte Wachstumsphase während des zweiten und dritten Lebensjahres aufweisen (Brandling-Bennett et al., 2008).

IHs entwickeln sich an häufigsten in der Haut. In der Regel sind die Epidermis, Dermis und das subkutane Fettgewebe betroffen. Selten jedoch wachsen sie in inneren Organen wie Leber, Magen-Darm-Trakt, Atemwegen oder Gehirn (Jung, 2021)

Die Verteilung der häufigsten Lokalisationen infantiler Hämangiome ist in **Abbildung 2** dargestellt.

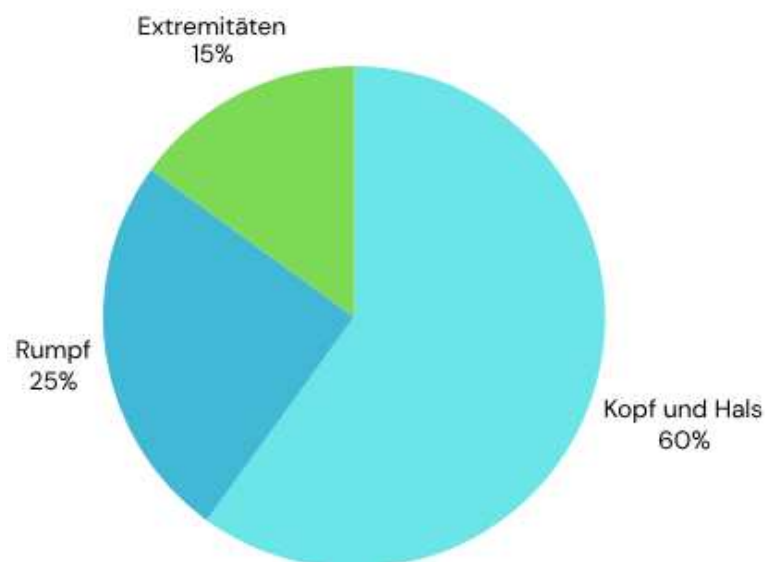


Abbildung 2: Häufigste Lokalisationen vom IH *modifiziert übernommen aus (Jung, 2021)*

4. Klassifikation von IH

Je nach betroffener Hautschicht werden IHs unterteilt in:

- **Tief (Abbildung 3):** Tiefe IHs befinden sich unter der Dermis, sind diffuser und weniger gut definiert als die oberflächlichen Hämangiome und können als bläuliche Tumore mit unscharfen Grenzen auftreten.
- **Oberflächlich (Abbildung 4):** Diese befinden sich normalerweise in der Epidermis und Dermis mit wenig oder keiner Beteiligung des subkutanen Fettes und erscheinen typischerweise als erhabene rote Papeln, Knötchen oder Plaques.
- **Gemischt (Abbildung 5):** Diese IHs enthalten sowohl oberflächliche als auch tiefe Komponenten.

Tiefe IHs oder gemischte IHs treten oft im höheren Alter, wie etwa im Alter von 1–2 Monaten oder später, auf (Krowchuk et al., 2019).

In Bezug auf die Lokalisation des Auftretens werden IHs unterteilt in:

- lokalisiert oder fokal (das häufigste Muster, solitäre Läsionen),
- segmental (ausgedehnte IHs, die oft größer als 5 cm im Durchmesser sind),
- unbestimmt (weder eindeutig lokalisiert noch segmental),
- multifokal (mehrere IHs, die an mehreren Stellen auftreten) (Jung, 2021).



Abbildung 3: Ein Patient mit tiefem IH des linken Auges (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)



Abbildung 4: Ein Patient mit oberflächlichem IH an der Brust rechtsseitig (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)



Abbildung 5: Eine Patientin mit gemischtem IH der Nase (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)

Zwei Syndrome sind mit infantilen Hämangiomen assoziiert (Léauté-Labrèze et al., 2017):

- PHACE-Syndrom (Defekte der hinteren Schädelgrube, zerebrale arterielle Anomalien, segmentale Hämangiome im Gesicht, Augenanomalien und kardiovaskuläre Anomalien): Das PHACE-Syndrom ist durch große segmentale Hämangiome im Bereich des Gesichts und Oberkörpers gekennzeichnet. Segmentale infantile Hämangiome im Gesicht (SFIHs) können nach Haggstrom et al. vier Segmente betreffen: frontotemporal (Segment 1), maxillär (Segment 2), mandibulär (Segment 3) und frontonasal (Segment 4). Ungefähr 30% der Kinder

mit einem SFIH erfüllen die PHACE-Kriterien. Neben den typischen Hämangiomen im Gesichtsbereich können auch Hämangiome in der Leber auftreten (Letertre et al., 2022; Tiemann, 2020).

- LUMBAR-Syndrom (Hämangiome im unteren Körperbereich, Ulzerationen, urogenitale Anomalien, Körperdeformitäten, Myelopathie, anorektale Fehlbildungen sowie renale und arterielle Anomalien). Das LUMBAR-Syndrom ist mit Hämangiomen im unteren Körperbereich verbunden, die häufig den lumbosakralen Bereich betreffen (Tiemann, 2020).

5. Differentialdiagnostik

Das IH wird als Gefäßtumor klassifiziert. Diese Tumoren bilden zusammen mit Gefäßfehlbildungen die Familie der Gefäßanomalien. Viele der Läsionen dieser Pathologiegruppe können dem infantilen Hämangiom ähneln und ein Differentialdiagnoseproblem darstellen (Hoeger und Colmenero, 2014).

Wenn eine Diagnose eines IHs bei einem wachsenden Tumor im Säuglingsalter klinisch nicht eindeutig ist, sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Eine Behandlung sollte erst nach einer endgültigen Diagnose eingeleitet werden (Léauté-Labrèze et al., 2017).

In **Abbildung 6** werden die wichtigsten Differentialdiagnosen aufgeführt.

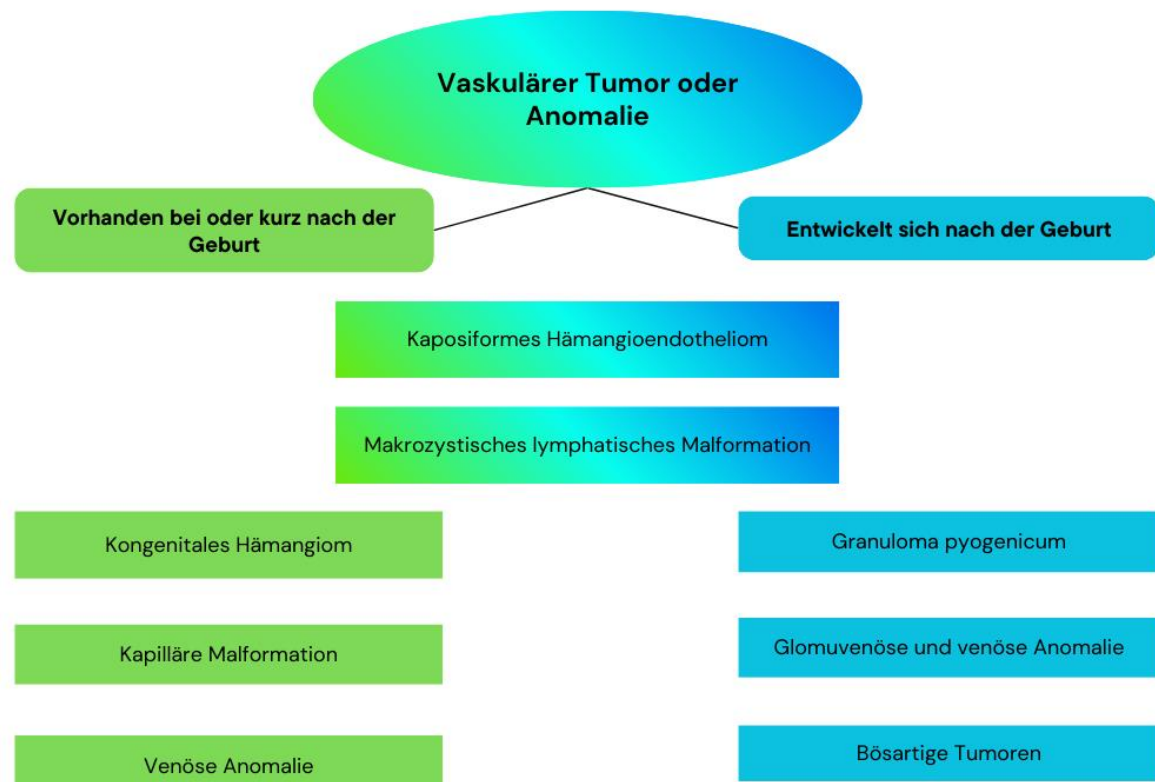


Abbildung 6: Differentialdiagnosen vom IH (*Quelle modifiziert übernommen aus: Hoeger, P.H., Colmenero, I., 2014. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. Br. J. Dermatol. 171, 466–473.*)

5.1. Das Granuloma pyogenicum

Das Granuloma pyogenicum (**Abbildung 7**) ist eine gutartige Haut- oder Schleimhautneubildung, die sich durch eine kleine, rötliche, kuppelförmige Papel auszeichnet. Das Granuloma pyogenicum ist einer der häufigsten gutartigen Gefäßtumore im Kindesalter mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5-1%. Etwa 12% der Fälle treten bei Säuglingen nach dem 4. Lebensmonat auf, während es bei Babys unter 3 Monaten sehr selten vorkommt (Hoeger und Colmenero, 2014).

Dieser Gefäßtumor weist eine Neigung zu Blutungen auf. Die Papeln treten am häufigsten im Bereich des Kopfes, des Halses sowie an Armen und Beinen auf, insbesondere an Fingern und im Bereich der Nagelhaut. Schon geringfügige Verletzungen können starke Blutungen verursachen, die schwer zu stoppen sind und oft einen Besuch in der Notaufnahme erforderlich machen. Die Histologie zeigt eine Proliferation von Kapillaren,

begleitet von einem dichten Infiltrat aus Neutrophilen und auffälligen Endothelzellen, eingebettet in eine ödematöse, fibröse Matrix (Pagliai und Cohen, 2004).



Abbildung 7: Das Granuloma pyogenicum (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)

5.2. Das kongenitale Hämangiom

Normalerweise wachsen IH nach der Geburt und bilden sich dann langsam, aber spontan in der frühen Kindheit zurück. Im Gegensatz dazu sind die seltenen kongenitalen Hämangiome bereits bei der Geburt vollständig ausgebildet und wachsen überproportional zum Wachstum des Säuglings (Picard et al., 2008).

Kongenitale Hämangiome lassen sich in drei Typen unterteilen: schnell involutierende (RICH), nicht involutierende (NICH) und partial involutierende (PICH) Hämangiome. Schnell involutierende kongenitale Hämangiome (RICH) verschwinden in der Regel vollständig bis zum 12. Lebensmonat. Nicht involutierende kongenitale Hämangiome (NICH) hingegen bilden sich nicht von selbst zurück (Fadell et al., 2011; Jung, 2021).

Die PICH Hämangiome zeigen einen klinischen Verlauf, der gemischte Merkmale von RICH und NICH beinhaltet (Nasseri et al., 2014).

RICH und NICH gleichen sich in Aussehen, Lage und Größe und weisen einige histologische Ähnlichkeiten mit IH auf. Auf molekularer Ebene unterscheiden sie sich

jedoch dadurch, dass keiner von beiden den Glukosetransporter-1 exprimiert, ein diagnostischer Marker, der typisch für IH ist (Picard et al., 2008).

Während RICHs in der Regel nur beobachtet werden müssen, sollten persistierende NICHs in kosmetisch sensiblen Bereichen oder große NICHs behandelt werden (Hoeger und Colmenero, 2014).

5.3. Kaposiformes Hämangioendotheliom und Tufted Angioma

Das kaposiforme Hämangioendotheliom (KHE) ist ein seltener Gefäßtumor, der gewöhnlich im Kindesalter und erstmals als eine auffällige Hautveränderung mit unscharfen Rändern in Erscheinung tritt (Croteau et al., 2013).

Ein anderer seltener Gefäßtumor, der viele Ähnlichkeiten mit dem KHE hat, ist das Tufted Angioma (TA) (Chu et al., 2003). In der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) Klassifikation für vaskuläre Anomalien von 2018 wurden diese zwei Tumore eher als Teile eines Spektrums, als verschiedene Entitäten gesehen. Im Gegensatz dazu wurde im Jahr 2025 von derselben Klassifikation die beiden Tumore eindeutig verschiedenen Gruppen zugeteilt, wo das TA zu benignen und das KHE zu borderline Gefäßtumoren zugeordnet wurden. Während sich das TA auf die Dermis und das subkutane Fettgewebe beschränkt, ist das KHE ein lokalaggressiver Tumor, der sowie in den oberflächlichen als auch in den tiefen Weichteilen wachsen kann (Evert und Ott, 2020; Zuckerberg et al., 1993). Selten sind KHEs im Retroperitoneum, Mediastinum und in den inneren Organen zu finden (Zuckerberg et al., 1993). Die beiden Tumorarten können mit einem Kasbach-Merritt-Phänomen (KMP) assoziiert, einer lebensbedrohlichen Koagulopathie, die durch eine schwere Thrombozytopenie und Aufbrauchen von Fibrinogen sowie anderen Gerinnungsfaktoren charakterisiert ist (Evert und Ott, 2020; Nakamura et al., 2024; Zuckerberg et al., 1993). Das KMP wird durch das abnorme Wachstum von Endothelzellen in den infantilen Gefäßtumoren KHE oder TA verursacht. In diesen Tumoren werden Blutplättchen eingeschlossen, was eine übermäßige Gerinnelbildung sowie einen erhöhten Verbrauch von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren zur Folge hat. Dies kann letztlich zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung führen (Nakamura et al., 2024).

Kleine, asymptomatische oder atypische KHEs und TAs können leicht als ungewöhnliche Formen von IH oder anderen vaskulären Anomalien fehlinterpretiert werden (Ji et al., 2020).

Obwohl das IH einen vorhersehbaren Verlauf mit Proliferation über mehrere Monate und anschließender langsamer Rückbildung über mehrere Jahre aufweist, hinterlässt das KHE oft kleinere, faserige Überreste mit mikroskopisch nachweisbarem Resttumor und in der Regel einer anhaltenden Hautverfärbung (Croteau et al., 2013). Das TA zeigt selten eine spontane Regression. Symptomatische Läsionen des TAs bedürfen einer Therapie (Evert und Ott, 2020).

Sowohl das KHE als auch das IH erscheinen im Ultraschall hypervaskulär. Die MRT ist hilfreich, um unklare Fälle zu unterscheiden.

Im gesamten Entwicklungsverlauf von IHs zeigen die Endothelzellen der IH-Läsionen eine GLUT-1-Positivität, die jedoch beim KHE und anderen vaskulären Tumoren fehlt (Ji et al., 2020).

5.4. Venöse Malformationen

Venöse Malformationen gehören zu den häufigsten vaskulären Fehlbildungen und sind meist bereits bei der Geburt vorhanden, auch wenn sie sich klinisch erst später manifestieren können. Ihr Wachstum verläuft typischerweise langsam und proportional zum Körperwachstum des Kindes. In den ersten drei Lebensmonaten kommt es in der Regel nicht zu einem raschen Größenwachstum, was sie von proliferierenden vaskulären Tumoren unterscheidet.

Klinisch präsentieren sich venöse Malformationen meist als weiche, komprimierbare, bläuliche Weichteilmasse oder Plaque, die sich häufig mit der Körperlage, bei körperlicher Anstrengung oder beim Valsalva-Manöver vergrößert. Sie können oberflächlich, aber auch tief liegend sein und mehrere Gewebeschichten durchdringen. Nicht selten sind Schleimhautbeteiligungen vorhanden. Zusätzlich kann eine blassrosa Verfärbung mit Teleangiektasien in der Haut sichtbar sein.

Bevorzugte Lokalisationen sind das Gesicht und die Extremitäten, wobei die Größe stark variieren kann – von einem lokalisierten Knoten bis hin zur Ausdehnung über ein ganzes

Körpersegment oder mehr. In manchen Fällen sind familiäre Häufungen bekannt, insbesondere bei multifokalen Ausprägungen (Frieden et al., 2009).

6. Komplikationen der IH

IH können Deformitäten betroffener Strukturen (**Abbildung 8**), Blutungen, Atemwegsobstruktionen und Ulzerationen (**Abbildung 9**) verursachen, die zu funktionellen Beeinträchtigungen führen können. Größere viszerale Tumoren, wie z. B. in der Leber, können zudem eine Überlastung des Herzens verursachen (Hoeger et al., 2015).



Abbildung 8: Deformation der Unterlippe (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)



Abbildung 9: Ulzeration am Hinterkopf (*Quelle: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz*)

Darüber hinaus kann es bei ausgedehnten hepatischen IHs zu einer verbrauchenden Hypothyreose kommen, die durch die Überexpression von Iodothyronin-Deiodinase im Tumorgewebe entsteht (Holm, 2024).

Die Ulzerationen treten sowohl bei großen als auch bei kleinen IH, insbesondere bei Tumoren im Anogenitalbereich, am Hals und an der Unterlippe häufig in der frühen Wachstumsphase auf. Diese Ulzerationen führen zu Schmerzen, Blutungen, Infektionen und nachfolgender Narbenbildung (Chamlin et al., 2007). Scalp infantile Hämangiome können zu Alopezie führen (Cho et al., 2015).

Die Verteilung der Häufigkeit der möglichen Komplikationen des IH ist in **Abbildung 10** dargestellt.

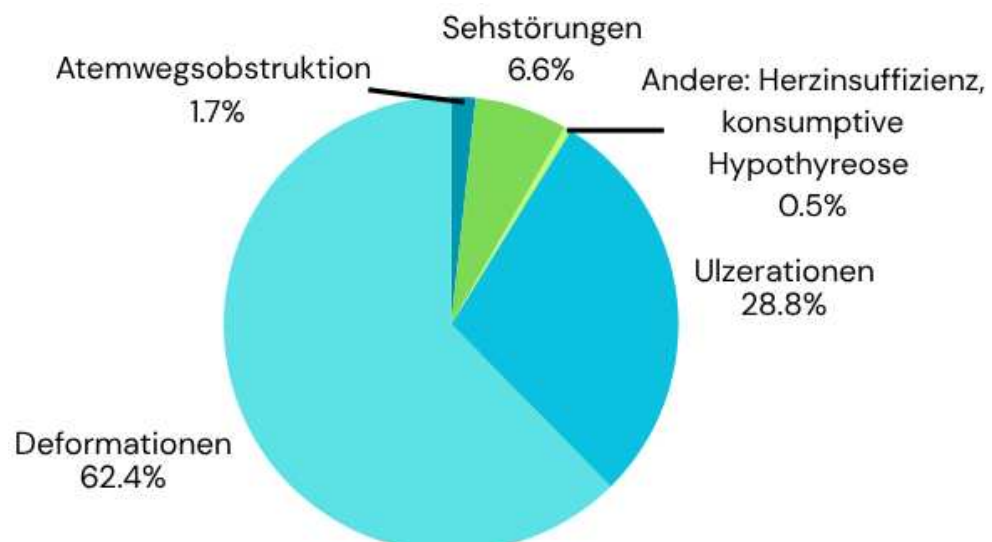


Abbildung 10: Verteilung der Häufigkeit der möglichen Komplikationen vom IH

(Quelle modifiziert übernommen aus: Tiemann, L., 2020. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. J Pediatr Pharmacol Ther 25, 586–599.)

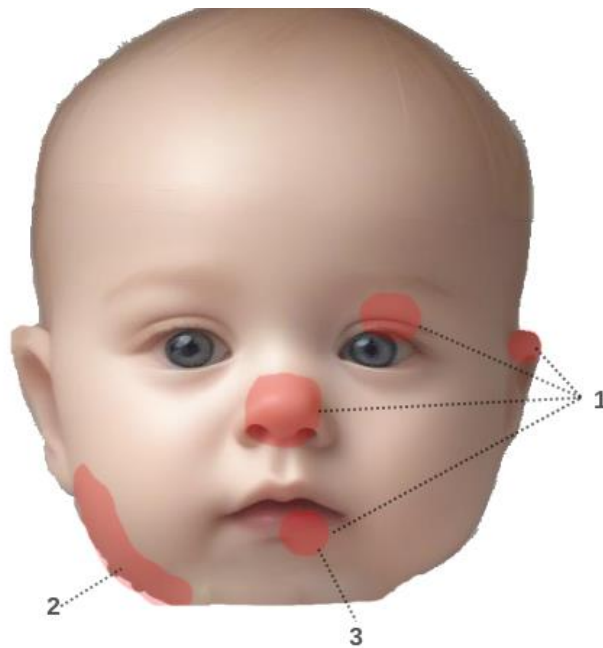


Abbildung 11: Lokalisationen von Hochrisiko-IHs.

1. Die Lokalisationen, die mit einem hohen Risiko von Funktionsstörungen und Deformationen assoziiert sind
2. Die Lokalisationen, die durch das höhere Risiko der Narbenbildung charakterisiert sind und mit PHACE assoziiert sind.
3. Die besonders häufig von den Ulzerationen betroffene Stellen.

(modifiziert Quelle:(Krowchuk et al., 2019), (Prompt: Foto realistic image of a baby face, Hyuga AI, Image Generator, Rayid, 25.02.2025; <https://hyugaai.netlify.app/>)

Abhängig von der Lokalisation der IH (**Abbildung 11**) können die dadurch verursachten Veränderungen kritisch sein. Beispielsweise kann ein IH im Augenbereich das Sichtfeld beeinträchtigen und eine Verformung der Hornhaut verursachen, was zu einer astigmatischen Amblyopie führen kann (Zhao et al., 2019).

Lippenhämangiome können die orale Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Bei den IH im Bereich des Halses und des Unterkiefers ist besondere Vorsicht geboten, da hier das Risiko einer Atemwegsobstruktion besteht. Patient*innen mit PHACE-Syndrom haben ein besonders hohes Risiko für eine Entwicklung von Atemwegs-IH (Hoeger et al., 2015; Holm, 2024).

Kinder mit multiplen kutanen IH (definiert als mehr als 5 Hämangiome) haben ein erhöhtes Risiko für viszerale Hämangiome. Daher sollte eine Ultraschalluntersuchung bei diesen Kindern durchgeführt werden (Horii et al., 2011).

Gemischte Hämangiome sowie Hämangiome mit scharf begrenzten, abrupt ansteigenden Rändern und einer kopfsteinpflasterartigen Oberfläche in der oberflächlichen Schicht weisen ein Risiko für eine dauerhafte Verformung auf. Besonders gefährdend sind die Hämangiome, die sich in den zentralen Bereichen des Gesichts wie an den Augenlidern, der Nase und den Lippen befinden. Auch eine Lokalisation des Hämangioms auf der Brust kann mit einem höheren Risiko assoziiert sein (Rodríguez et al., 2021).

Große Hämangiome der Parotis bleiben in der Regel länger bestehen als andere (Brandling-Bennett et al., 2008).

7. Therapie

Da sich die Mehrheit der infantilen Hämangiome spontan zurückbildet, ist eine Behandlung nur in ca. 10% der Fälle notwendig. Zu den Behandlungsindikationen zählen infantile Hämangiome, die lebensbedrohliche (**Abbildung 12**), funktionelle (**Abbildung 13**) oder ästhetische (**Abbildung 14**) Komplikationen verursachen können (Léauté-Labrèze et al., 2017).

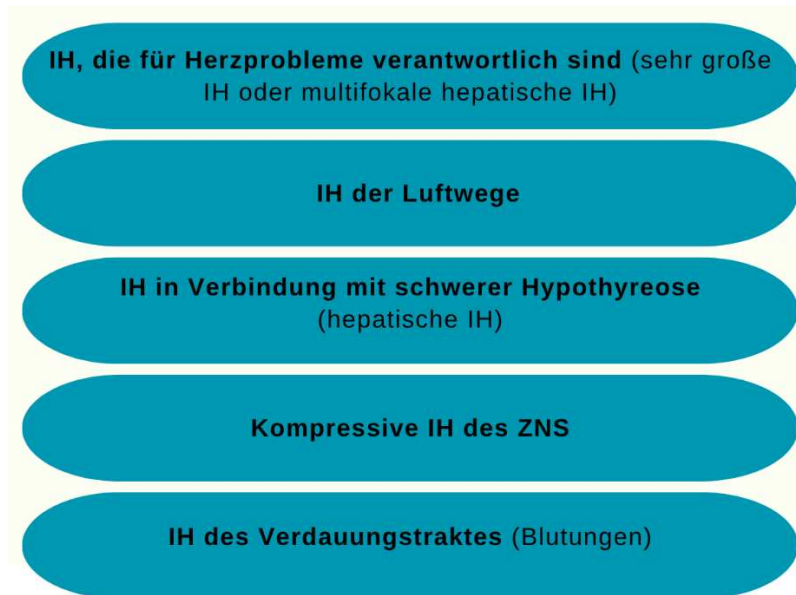


Abbildung 12: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit vitalem Risiko
(modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))



Abbildung 13: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit funktionellem Risiko
(modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))



Abbildung 14: Behandlungsbedürftige infantile Hämangiome mit ästhetischem Risiko
(modifiziert Quelle:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

7.1. Therapieoptionen

Mit der Einführung der oralen Propranolol-Therapie zur Behandlung von infantilen Hämangiomen haben viele Therapiemethoden an Bedeutung verloren. Dazu zählen topische, systemische und chirurgische Ansätze, die teilweise über Jahrzehnte im Einsatz waren (Hoeger et al., 2015). Eine Übersicht der je nach IH-Phase eingesetzten Therapiestrategien bietet **Abbildung 15**.

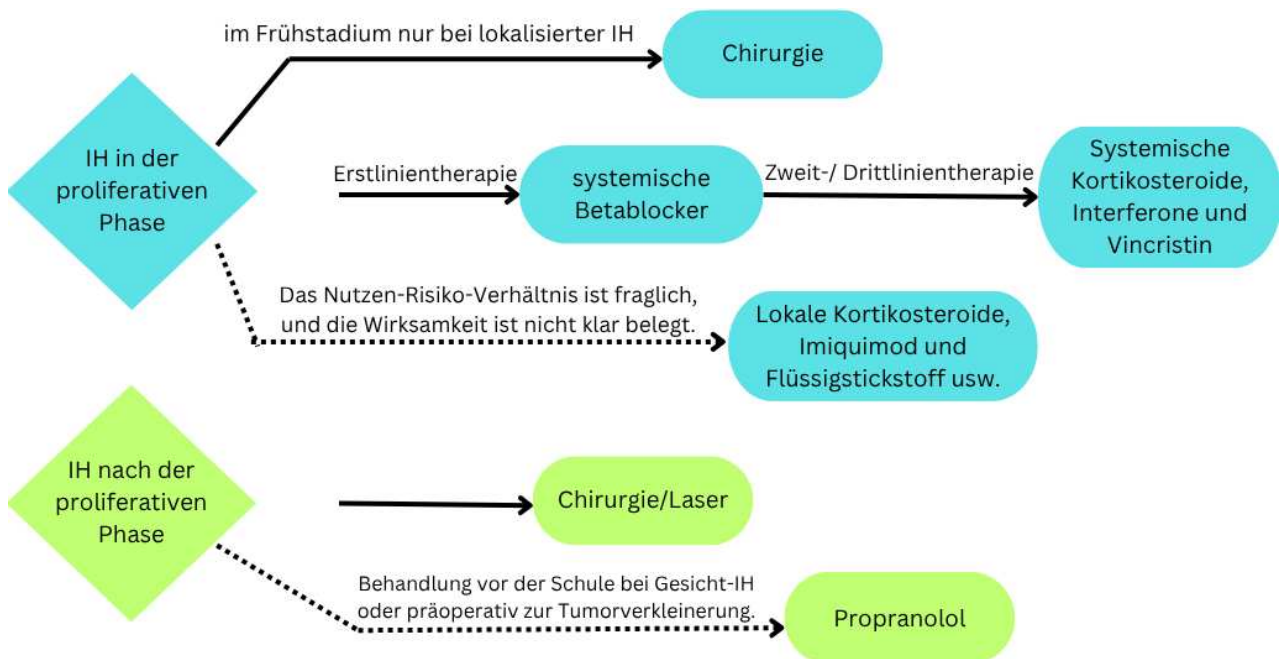


Abbildung 15: Therapiestrategien je nach IH-Phase (Quelle modifiziert:(Léauté-Labrèze et al., 2011))

7.1.1. Systemische Therapieoptionen

7.1.1.1. Propranolol

Die therapeutische Wirkung der oralen Verabreichung von Propranolol zur Behandlung von IH wurde 2008 zufällig entdeckt (Léauté-Labrèze, 2008). Propranolol, ein nicht-selektiver Betablocker, wirkt sowohl auf β -1- als auch auf β -2-Adrenorezeptoren. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Propranolol-basierte Therapien den natürlichen Verlauf von IHs verkürzen und das Wachstum der Läsionen hemmen können (Reimer und Ott, 2019).

Obwohl der genaue Wirkmechanismus von Propranolol noch nicht vollständig verstanden ist, wird angenommen, dass das Medikament die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und seines Rezeptors VEGFR-2 hemmt (Tang et al., 2015; Lamy et al., 2010).

In einer Studie von Tani et al. (2020) wurden die Serumzytokin-Konzentrationen bei fünf IH-Patient*innen vor und während der Propranolol-Behandlung gemessen. Die Autor*innen stellten eine signifikante Verringerung des aus Blutplättchen gewonnenen Wachstumsfaktors BB (PDGF-BB) während der Behandlung fest, was darauf hindeutet, dass PDGF-BB eine Rolle bei der Wirkung von Propranolol spielen könnte und als potenzieller Marker für die therapeutische Wirksamkeit in Betracht gezogen werden sollte (Raphael et al., 2016).

In einer Meta-Analyse von 1.264 gemeldeten Fällen wurde die Wirksamkeit von oralem Propranolol in einer Dosierung von 2–3mg/kg/Tag nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von sechs Monaten mit 96–98% angegeben. Die Nebenwirkungen waren überwiegend gut zu managen und reversibel (Marqueling et al., 2013).

Die häufigsten Nebenwirkungen (20–25%) sind Schlafstörungen, Schläfrigkeit und Reizbarkeit. Andere unerwünschte Effekte (über 1%) sind Bronchospasmus oder Bronchiolitis sowie eine asymptomatische Hypotonie. Zu den seltenen, aber potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Bradykardie, die Demaskierung eines bislang nicht diagnostizierten atrioventrikulären Blocks und Hypoglykämie. Bei schlechter Nahrungsaufnahme, Durchfall oder obstruktiver Bronchitis wird eine vorübergehende Unterbrechung der oralen Propranolol-Therapie empfohlen (Léauté-Labrèze et al., 2017).

Schlafstörungen, Somnolenz und Reizbarkeit treten bei 15–25% der Säuglinge auf. Die Fähigkeit von Betablockern, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, hängt mit ihrem Lipophiliegrad zusammen (Langley und Pope, 2015).

7.1.1.2. Atenolol

Die Anwendung von Propranolol ist mit mehreren unerwünschten Nebenwirkungen verbunden, die auf seine Wirkung auf β -2-Rezeptoren und seine Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, zurückzuführen sind. Daher könnte Atenolol, ein hydrophiler und β -1-selektiver Betablocker, eine geeignete Behandlungsalternative darstellen.

Dennoch bestehen weiterhin Kontroversen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Atenolol im Vergleich zu Propranolol als Monotherapie bei dieser Erkrankung (Meza und Aranibar, 2023).

Eine weitere Studie mit dem Titel „*A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol*“ belegt, dass die Therapie mit Propranolol im Vergleich zu Atenolol mit einer signifikant höheren Rate vollständiger Behandlungserfolge assoziiert ist. Dennoch erfordert seine Anwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, da Propranolol häufiger mit unerwünschten Wirkungen wie Agitation und bronchialer Hyperreaktivität einhergeht (Chen et al., 2023).

7.1.1.3. Nadolol

Nadolol ist ein synthetischer, nicht-selektiver β -Blocker ohne bekannte intrinsische sympathomimetische oder membranstabilisierende Wirkung (Heel et al., 1980).

Es wird derzeit in der pädiatrischen Altersgruppe zur Behandlung von Bluthochdruck und Rhythmusstörungen (z. B. atriale Tachyarrhythmien und ventrikuläre Arrhythmien) eingesetzt. Die übliche Dosis beträgt 0,5 bis 2,5mg/kg pro Tag oral (Mehta und Chidambaram, 1992).

Im Gegensatz zu Propranolol wird Nadolol nicht in der Leber abgebaut, sondern unverändert ausgeschieden, überwiegend über die Nieren und zu einem geringeren Teil über den Stuhl. Die Halbwertszeit von Nadolol liegt zwischen 12 und 24 Stunden, wobei die gleichmäßigen Serumspiegel bei täglicher Einnahme nach 6 bis 9 Tagen erreicht werden (Heel et al., 1980).

Nadolol ist weniger lipophil als Propranolol und überwindet daher nicht die Blut-Hirn-Schranke, was das Risiko unerwünschter Wirkungen im zentralen Nervensystem, wie Schlafstörungen, Verhaltensänderungen und Auswirkungen auf das Gedächtnis, verringert (Pope et al., 2013).

Laut einigen Autor*innen ist orales Nadolol dem oralen Propranolol nicht unterlegen, was darauf hindeutet, dass es eine wirksame und sichere Alternative sein kann, wenn Propranolol nicht ausreichend wirkt, unerwünschte Nebenwirkungen unter der Propranolol-Therapie auftreten oder eine schnellere Besserung erforderlich ist (Pope et al., 2022).

7.1.1.4. Kortikosteroide

Obwohl Kortikosteroide seit mehr als einem halben Jahrhundert die Grundlage zur Behandlung von Hämangiomen bilden, ist der genaue Wirkmechanismus nach wie vor wenig erforscht. Es wurde beobachtet, dass Dexamethason die Vaskulogenese von Hämangiom-Stammzellen in vitro unterdrückt und die Sekretion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)-A aus diesen Stammzellen in vitro vermindert. VEGF-A wurde in der proliferativen Phase von IH nachgewiesen, jedoch nicht in der Rückbildungsphase. Dies könnte erklären, warum Kortikosteroide in der Proliferationsphase von IH am wirksamsten sind (Raphael et al., 2016).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie zeigten Kortikosteroide eine >98%ige Wirksamkeit bei der Rückbildung von IH im Vergleich zu 31% bei mit Placebo behandelten Patient*innen ($p < 0,05$) (Tiemann, 2020).

In einer Metaanalyse sprachen weniger als 90 Prozent der mit Kortikosteroiden behandelten Patient*innen auf die Therapie an, verglichen mit 99 Prozent der mit Propranolol behandelten Patient*innen nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten. Die Analyse ergab, dass die Kortikosteroid-Studien eine Ansprechrate von 69 Prozent aufwiesen, während Propranolol eine Ansprechrate von 97 Prozent erreichte ($p < 0,001$) (Izadpanah et al., 2013).

Systemische Nebenwirkungen einer Kortikosteroid Therapie umfassen ein cushingoides Erscheinungsbild, Wachstumsstörungen, Hyperglykämie, Verhaltensstörungen, Nebenniereninsuffizienz mit vorübergehender Verringerung von Gewicht und

Längenwachstum, ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie Bluthochdruck (Malik et al., 2013; Tiemann, 2020).

1.2. Lokale Behandlungsoptionen

7.1.2. Lokale medikamentöse Therapie

7.1.2.1. Bleomycin

Bleomycin ist ein zytotoxisches Antitumormittel, das eine Spaltung der DNA-Doppelhelixkette bewirkt. Es kann intraläsional über eine transkutane Injektion bei der Behandlung von Gefäßfehlbildungen verabreicht werden (Sainsbury et al., 2011).

Die intraläsionale Bleomycin-Injektion vermeidet die mit einer Operation verbundenen Komplikationen und hinterlässt in der Regel kein ausgeprägtes Narbengewebe. Dennoch gibt es auch einige Nachteile, darunter die Notwendigkeit einer Anästhesie und eines Krankenhausaufenthalts. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen vorübergehendes Fieber, das bis zu 24 Stunden nach dem Eingriff anhalten kann, sowie Hautveränderungen wie Hyper- oder Hypopigmentierung und oberflächliche Narbenbildung. Weitere potenzielle Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Appetit- und Gewichtsverlust sowie, in seltenen Fällen, schwerwiegendere Komplikationen wie Lungenfibrose oder Hautnekrosen an der Injektionsstelle (Düzenli Kar et al., 2019).

Lokale Injektionen von Bleomycin oder antimitotischen Wirkstoffen sollten bei Kleinkindern wegen invasiver Verfahren und schwerer Nebenwirkungen vermieden werden (Léauté-Labrèze et al., 2017).

Derzeit wird die Verwendung von Bleomycin zur Behandlung von IH vollständig aufgegeben.

7.1.2.2. Timolol

Timolol, ein nichtselektiver β -Rezeptorenblocker, und Propranolol haben möglicherweise ähnliche Wirkmechanismen bei der Behandlung von IH (Alzaid et al., 2022).

Die Wirksamkeit topischer Medikamente ist stark von ihrer Hautpenetrationsrate abhängig. Faktoren wie die Darreichungsform, das Molekulargewicht, die osmotische Aktivierungsenergie sowie die Hydrophobie und Hydrophilie der Wirkstoffe bestimmen die Fähigkeit zur transdermalen Absorption. Da Timolol ein hydrophiles Molekül ist, dringt es nur schwer durch eine intakte Haut, weshalb seine therapeutische Wirkung auf tieferliegende Hämangiome begrenzt ist. Versiegelungstechniken und lokale Erwärmung durch Methoden wie Ultraschall, Laserwärme und andere physikalische Verfahren können jedoch die transdermale Aufnahme von Medikamenten verbessern (Prausnitz und Langer, 2008).

Topisches Timolol zeigte im Vergleich zu Laserbehandlungen, Placebo und Beobachtung eine höhere Ansprechrate und weniger Nebenwirkungen. Im direkten Vergleich mit Propranolol unterschieden sich die Ansprechraten jedoch nicht signifikant. Dennoch sind weitere Studien mit optimiertem Studiendesign notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen (Zheng und Li, 2018)

Ekzeme, Geschwüre, Hautausschläge, Schuppung und Erytheme gehören zu den häufigen Nebenwirkungen einer topischen Anwendung von Timolol. In einer kürzlich durchgeführten, groß angelegten Studie mit über 700 oberflächlichen Hämangiomen wurde berichtet, dass 3,9 % der Patient*innen, die mit oralem Propranolol (2 mg/kg/Tag) behandelt wurden, systemische Nebenwirkungen entwickelten. Von den 362 Kindern, die in der Propranolol-Gruppe behandelt wurden, zeigten 14 systemische Nebenwirkungen. Dazu gehörten Schlafstörungen bei 10 Patient*innen, Durchfall bei 5 Patient*innen, Appetitlosigkeit bei 6 Patient*innen, vorübergehende Akromegalie bei 4 Patient*innen und Bronchialspasmen bei 2 Patient*innen. Im Gegensatz dazu wurden in der Timolol-Gruppe mit ebenfalls 362 Patient*innen keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Lediglich 12 Patient*innen berichteten über lokale Nebenwirkungen wie Juckreiz oder Hautunreinheiten (Macca et al., 2022).

Mangels systematischer Untersuchungen zur systemischen Arzneistoffaufnahme und potenziellen Nebenwirkungen besteht bislang keine Zulassung für die Lokaltherapie (Hüseman, 2020).

7.1.2.3. Imiquimod

Imiquimod ist ein Immunmodifikator, der zur topischen Behandlung von Feigwarzen (Kondylomen), aktinischen Keratosen und oberflächlichen Basalzellkarzinomen zugelassen ist. Es wirkt, indem es das angeborene Immunsystem über den Toll-like-Rezeptor 7 (TLR-7) auf dendritischen Zellen direkt aktiviert. Dies führt zur Induktion von Zytokinen, einschließlich Interferon alpha (IFN- α) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF - α) direkt und Interferon gamma (IFN- γ) indirekt, sowie von Matrixmetalloproteinase (Hurwitz et al., 2003).

Die Behandlung von Säuglingen mit IH durch den Einsatz von Imiquimod, bis zu sieben Mal pro Woche über einen Zeitraum von 16 Wochen, wurde im Allgemeinen gut vertragen und führte zu einer geringen systemischen Exposition. Eine deutliche Verbesserung der Verfärbung des Hämangioms konnte beobachtet werden, wobei jedoch keine signifikante Veränderung der Größe der Läsion festgestellt wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung vorwiegend auf die oberflächliche Komponente des Hämangioms beschränkt ist (McCuaig et al., 2009).

Sowohl die 5%ige Imiquimod-Creme als auch die 0,5%ige Timolol-Augentropfenlösung zeigten nach einer viermonatigen Behandlungsdauer eine vergleichbare klinische Wirksamkeit. Dabei schien Timolol bei der Behandlung oberflächlicher Hämangiome weniger Nebenwirkungen zu verursachen als Imiquimod. Um diese Ergebnisse zu untermauern, sind jedoch größere, prospektive, kontrollierte Langzeitstudien erforderlich (Qiu et al., 2013).

7.1.3. Laser- und chirurgische Therapie

Viele IHs entwickeln sich nur teilweise zurück, selbst nach einer systemischen Behandlung mit Propranolol. Residuale Hämangiome führen häufig zu kosmetischen Beeinträchtigungen und Unzufriedenheit, wodurch die Erziehungsberechtigten der betroffenen Patient*innen oft den Wunsch nach zusätzlichen individuellen Behandlungsmaßnahmen äußern (Ziad et al., 2023).

7.1.3.1. Laser

In Studien zur Laserbehandlung IH wurden hauptsächlich verschiedene Lasermodalitäten im Vergleich zur Beobachtung oder zu anderen Laseransätzen untersucht (Chinnadurai et al., 2016).

Allerdings erschwerten die zahlreichen Variationen in den Behandlungsprotokollen den Nachweis einer Überlegenheit einer spezifischen Methode. Die meisten Studien berichteten über eine höhere Erfolgsrate bei der Behandlung von IH mit gepulsten Farbstofflasern (PDL) unter Verwendung längerer Impulsdauern im Vergleich zur reinen Beobachtung, wobei das Ausmaß der Wirkung stark variierte. Im Allgemeinen erwies sich der PDL bei der Behandlung von Hautläsionen als wirksamer als andere Lasertypen. Als die verschiedenen Lasermodalitäten erstmals als Primärtherapie für IH eingeführt wurden, zeigten sie im Vergleich zur Steroidtherapie und zur Beobachtung im Allgemeinen bessere Ergebnisse (Chinnadurai et al., 2016).

7.1.3.2. Chirurgie

Obwohl die Notwendigkeit einer chirurgischen Behandlung von Kindern mit IH seit der Einführung von Propranolol deutlich zurückgegangen ist, gibt es nach wie vor mehrere

eindeutige Indikationen für die Behandlung von IH-Fällen, bei denen eine Operation eine entscheidende Rolle spielt (Beqo et al., 2023).

Die chirurgische Behandlung umfasst sowohl frühe als auch späte Eingriffe, die jeweils unterschiedliche Indikationen und Ergebnisse aufweisen (Léauté-Labrèze et al., 2017).

Ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff kann rasch und erfolgreich zu exzellenten ästhetischen und funktionellen Ergebnissen führen (Mawn, 2013).

Eine Operation ist in einigen Fällen notwendig, insbesondere bei Kontraindikationen für Propranolol (z. B. Asthma oder angeborener Herzblock). Der sofortige chirurgische Eingriff bietet den Vorteil einer schnellen und dauerhaften Lösung, bringt jedoch den Nachteil mit sich, dass er eine Vollnarkose erfordert und eine dauerhafte Narbe hinterlässt. Ein späterer Eingriff nach der Rückbildung eines IH kann entweder allein oder in Kombination mit einem Gefäßlaser notwendig sein, um kutane Folgeerscheinungen (wie atrophische Faltenbildung, Verfärbungen, überschüssiges Hautgewebe) sowie in einigen Fällen anatomische Deformitäten zu korrigieren (Léauté-Labrèze et al., 2017).

In der Studie von Beqo et al., 2023 wurden vier Hauptindikationen für eine chirurgische Behandlung von IH identifiziert:

1. Patient*innen mit Ulzerationen und einer IH-Größe, die sich für eine chirurgische Resektion eignet (15%).
2. Fälle, in denen die Eltern eine chirurgische Behandlung bevorzugten (19%).
3. Kinder, die erst in einem späten Stadium vorgestellt wurden und vor Vollendung des dritten Lebensjahres operiert wurden, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Proliferationsphase des Hämangioms bereits abgeschlossen war. (29%).
4. Patient*innen mit Folgeerscheinungen nach der spontanen Involution eines IH, die nach dem dritten Lebensjahr chirurgisch behandelt wurden (37%).

II. Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, deren Ziel es ist, die langfristigen Ergebnisse der β -Blocker-Therapie bei IH in der aktuellen Literatur darzustellen.

1. Datenquelle und Suchstrategie

PubMed, Google Scholar und die Cochrane Library wurden im Juni 2024 nach den Suchbegriffen (long term UND propranolol UND infantile hemangioma) ODER (long term UND beta blocker UND infantile hemangioma) durchsucht. Eine zeitliche Datenbeschränkung wurde angewendet. Quellen von 2009 bis 2024 wurden bearbeitet.

2. Auswahlkriterien

2.1. Einschlusskriterien:

1. Behandlung von Kindern (von 0 bis zum 18. Lebensjahr) mit IH unter Einsatz von β -Blockern.
2. Follow-up-Dauer mehr als 1 Jahr.
3. Studienzeitraum zwischen 2009 und 2024.

2.2. Ausschlusskriterien:

1. Veröffentlichungen in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch.
2. Kein Zugang zur Vollversion.
3. Keine Behandlung mit β -Blockern.
4. Fokus auf andere Erkrankungen als IH.

3. Studienauswahl

Der Auswahlprozess wurde wie folgt durchgeführt:

1. Die gefundenen Abstracts wurden auf Doppelveröffentlichungen überprüft.
2. Alle Abstracts wurden nach Artikeltyp und Sprache durchsucht.
3. Alle Abstracts wurden auf Relevanz überprüft.

4. Falls verfügbar wurde der Volltext auf Relevanz überprüft. Es wurden alle Artikel eingeschlossen, in welchen über medizinische Behandlungen mit β -Blocker für Kinder im Alter von ≤ 18 Jahren mit einem IH mit dem Langzeitigen Follow-up berichtet wurde.

III. Resultate

1. Suchergebnisse

Bei der Literaturrecherche wurden zunächst 200 potenziell relevante Studien identifiziert. Nach dem Ausschluss von Duplikaten blieben 185 einzelne Artikel übrig. Davon wurden 178 aufgrund der folgenden Ausschlusskriterien ausgeschlossen: kein Langzeit-Follow-up, Verwendung anderer Behandlungen als β -Blocker, Studienpopulation bestehend aus Erwachsenen, kein Zugang zum Volltext, Untersuchung anderer Erkrankungen als IH oder Publikation in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch. Letztendlich erfüllten 7 Studien alle Einschlusskriterien. Der Ablauf des Such- und Auswahlprozesses ist in **Abbildung 16** dargestellt.

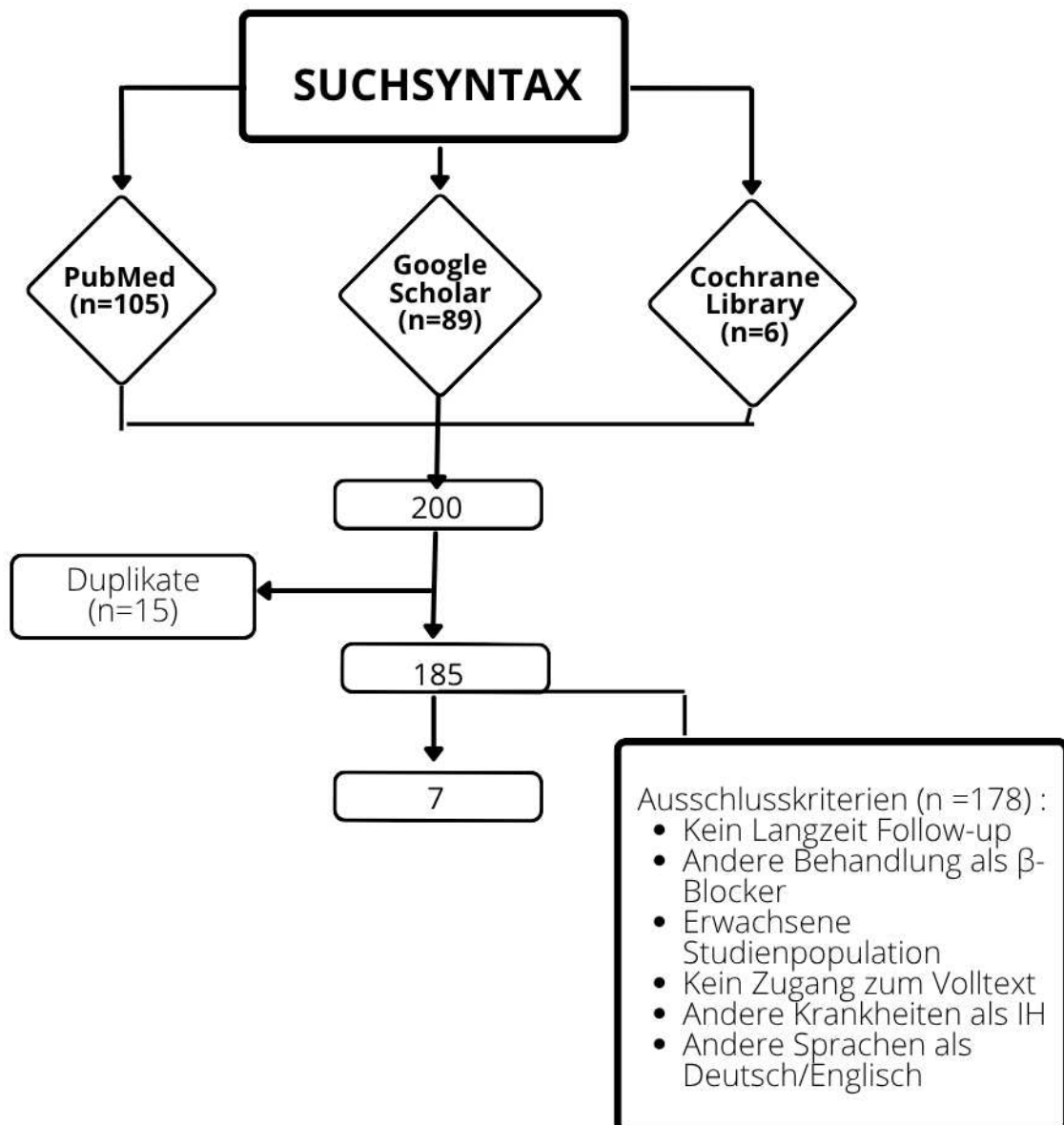


Abbildung 16: Ablaufdiagramm des Suchprozesses

2. Patient*innenkollektiv und Studiendesign

In diesen 7 Studien wurden insgesamt 860 Patient*innen eingeschlossen. Die Studien erstrecken sich über einen Zeitraum von 2018 bis 2024. Die Mehrheit der Studien wurde in den letzten drei Jahren (2022–2024) durchgeführt. Das Follow-up betrug zwischen 1 und 8 Jahren, wobei in den meisten Studien eine Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren angegeben wurde. **Tabelle 1** fasst die wichtigsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien zusammen.

Nr.	Autor	Jahr	Patient*innen Anzahl	Studientyp	Follow-up (Jahre)
1	Coulie J	2024	79	Beobachtungsstudie	4,2
2	Beqo BP	2023	592	Beobachtungsstudie	k.A.
3	Benetton C	2023	348	Beobachtungsstudie	1 bis 8
4	Hermans MM	2022	103	Beobachtungsstudie	6
5	Chang SJ	2022	27	Beobachtungsstudie	5
6	Letertre O	2022	30	Beobachtungsstudie	4
7	Ginguerra MA	2018	7	Prospektive Interventionsstudie	Bis 4

Tabelle 1: Liste der eingeschlossenen Studien (k.A.: keine Angaben)

Die analysierten Studien umfassen überwiegend Beobachtungsdesigns (n = 6), nur eine war eine interventionelle Studie. Eine schematische Darstellung der jeweiligen Studientypen findet sich in **Abbildung 17**.

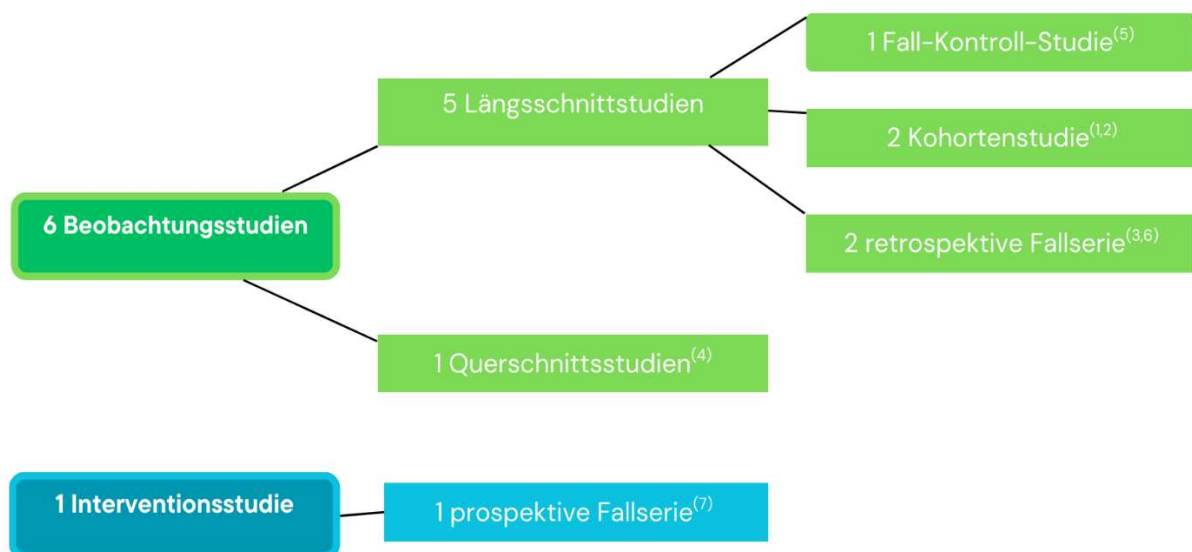


Abbildung 17: Übersicht der in die Analyse einbezogenen Studien nach Studientyp

Abbildung 18 zeigt die prozentuale Geschlechterverteilung in den sieben eingeschlossenen Studien. Da das IH häufiger bei Mädchen auftritt, zeigt sich auch in der Mehrzahl der Studien ein höherer Mädchenanteil.

In Studie 2 (Beqo et al. 2023) wurden keine Angaben zum Geschlecht gemacht, während in

Studie 7 (Ginguerra et al. 2018) entgegen dem allgemeinen Trend ein höherer Anteil an Jungen (55%) im Vergleich zu Mädchen (44%) berichtet wurde.

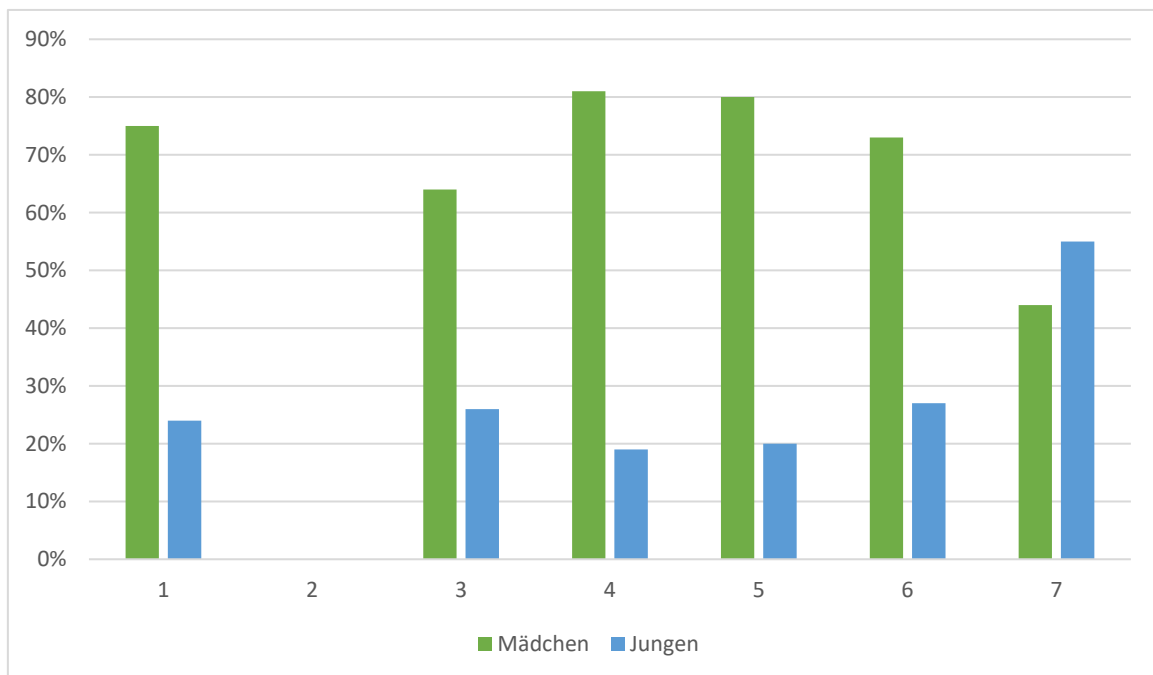


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung nach Geschlecht

Ein weiterer relevanter Aspekt in der Beschreibung des Patient*innen Kollektivs ist die Lokalisation der IH.

In den meisten Studien traten die Hämangiome überwiegend im Kopf- und Halsbereich auf, gefolgt von Lokalisationen an Körper, Extremitäten, im Genitalbereich oder viszeral.

In Studien 1 und 2 sind jedoch nur Gesamtangaben für das gesamte Studienkollektiv verfügbar, unabhängig davon, ob die Patient*innen mit Propranolol behandelt wurden oder nicht. Eine spezifische Zuordnung der Lokalisationen zur Behandlungsgruppe war in beiden Fällen nicht möglich.

In Studie 1 (Coulie et al., 2024) wurden die Hämangiome zu 50,72% im Kopf- und Halsbereich, 21,44% am Körper, 20,48% an den Extremitäten, 4,80% im Genitalbereich und 0,96% viszeral lokalisiert. In Studie 2 (Beqo et al., 2023) lagen die Anteile bei 53% im Kopf- und Halsbereich, 13% am Körper, 26% an den Extremitäten und 8% im Genitalbereich. Die Studien 5 (Chang et al., 2022), 6 (Letertre et al., 2022) und 7 (Ginguerra et al., 2018) haben ausschließlich infantile Hämangiome am Kopf untersucht.

Eine Übersicht der berichteten Lokalisationen in allen eingeschlossenen Studien findet sich in **Tabelle 2**.

Studie	Kopf und Hals	Körperstamm und Extremitäten	Genitalbereich	Viszeral
1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
3	63%	25,7%	11,3%	10,6%
4	79%	10%	12%	0%
5	100%	0%	0%	0%
6	100%	0%	0%	0%
7	100%	0%	0%	0%

Tabelle 2: Verteilung der Hämangiom-Lokalisationen in den eingeschlossenen Studien
(k.A.: keine Angaben)

Als nächstes wird die Tiefe der infantilen Hämangiome betrachtet, also ihre Einteilung nach der betroffenen Hautschicht in oberflächliche, tiefe und gemischte Formen. Die Häufigkeitsverteilung dieser Formen unterschied sich deutlich zwischen den analysierten Studien. In Studie 3 (Benetton et al., 2023) überwogen oberflächliche IHs, während in Studie 4 (Hermans et al., 2022) die Mehrheit der Fälle als tief klassifiziert wurde. In Studien 1 und 2 sind jedoch nur Gesamtangaben für das gesamte Studienkollektiv verfügbar, unabhängig davon, ob die Patient*innen mit Propranolol behandelt wurden oder nicht. Eine spezifische Zuordnung zur Behandlungsgruppe war in diesen beiden Studien nicht möglich.

In Studie 1 (Coulie et al., 2024) wurden 50,72% der IHs als oberflächlich und flach, 24,80% als oberflächlich-knötchenförmig, 10,5% als tief und 13,92% als gemischt klassifiziert. In Studie 2 (Beqo et al., 2023) wurde angegeben, dass keine tiefen IHs dokumentiert wurden, sondern ausschließlich oberflächliche und gemischte Formen. In Studie 4 blieben zudem 2% der Hämangiome nicht klassifiziert.

Eine Übersicht zur Einteilung der Hämangiome in oberflächliche, tiefe und gemischte Formen gemäß der betroffenen Hautschicht findet sich in **Tabelle 3**. Die Angaben beziehen sich – sofern nicht anders angegeben – auf die mit Propranolol behandelten Patient*innen. In einigen Studien lagen keine differenzierten Daten vor oder die Angaben bezogen sich auf das gesamte Patient*innenkollektiv.

Studie	Oberflächlich	Tief	Gemischt
1	k.A.	k.A.	k.A.
2	k.A.	k.A.	k.A.
3	53%	12%	35%
4	39%	48%	12%
5	0%	40%	60%
6	k.A.	k.A.	k.A.
7	11,1%	55,5%	22,2%

Tabelle 3: Klassifikation infantiler Hämangiome nach Hautschichtbefall (k.A.: keine Angaben).

3. Therapie

3.1. Dosierung und Therapiedauer

Im Folgenden werden die Therapieansätze der eingeschlossenen Studien näher beschrieben. Der Fokus liegt auf dem Behandlungsbeginn, der Therapiedauer sowie der verwendeten Dosierung.

In den meisten Studien wurde die Therapie mit Propranolol in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag begonnen. In zwei Studien variierte die Dosis zwischen 2 und 3 mg/kg/Tag. Der Durchschnittsbeginn der Therapie lag bei einem Alter von etwa 4 bis 5 Monaten, wobei der früheste Beginn bei 1,5 Monaten und der späteste bei 7,2 Monaten lag.

Die mittlere Therapiedauer betrug ca. 6 bis 11 Monate, mit einzelnen Studien, in denen die Behandlung über mehr als ein Jahr erfolgte. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über diese Therapieparameter in den einzelnen Studien.

Studie	Alter zum Zeitpunkt des Therapiestartes (Monate)	Therapiedauer (Monate)	Dosierung (mg/kg)
1	5,2	10,9	2 Pr.
2	k.A.	6	2 Pr.
3	3,5	11	2-3 Pr.
4	3,5	6	2 Pr. /1 At.
5	4,0	6	2 Pr.
6	1,5	16	2-3 Pr.
7	7,2	7,1	3 Pr.

Tabelle 4: Eingesetzte Therapien inkl. Substanzen und Dosierungen (Pr: Propranolol; At: Atenolol, k.A.: keine Angaben)

3.2. Therapieergebnisse

Insgesamt zeigten die ausgewerteten Studien eine hohe Erfolgsrate bei der Behandlung IH mit β -Blockern, insbesondere mit Propranolol. Als Therapieerfolg galt ein vollständiges oder nahezu vollständiges Verschwinden des Hämangioms (über 90% Rückbildung), alternativ auch eine deutliche Größenabnahme von mindestens 50%, sofern kein Rezidiv auftrat. Dabei lag der Anteil der Therapieerfolge, also ohne dokumentierte Rezidive, Therapieversagen oder Restläsionen, zwischen 56,7% und 97,0%, je nach Studiendesign und Definition der Endpunkte.

In Studie 1 (Coulie. et al., 2024) wurde Propranolol im Schnitt ab dem 5. Lebensmonat über etwa 11 Monate verabreicht. Ein Teil der beobachteten Rezidive könnte mit einer verkürzten Therapiedauer zusammenhängen, da Propranolol durchschnittlich mit 16,4 Monaten wieder abgesetzt wurde. Leider fehlen genauere Angaben dazu, warum einige Kinder nicht ausreichend auf die Behandlung ansprachen.

In Studie 2 (Beqo et al., 2023) zeigte sich ein sehr hoher Therapieerfolg: 97% der Patient*innen profitierten von der Behandlung, lediglich bei 1,9% kam es zu einem Rezidiv, und Restläsionen waren nur in 1,1% der Fälle dokumentiert.

In Studie 3 (Benetton et al., 2023) wurden 97,4% der Kinder als Responder eingestuft: 83,6 % zeigten eine exzellente Volumenreduktion von über 90%, weitere 13,8% erreichten eine deutliche Besserung mit einer Reduktion des Hämangioms um mindestens 50%. Nur 2,6% galten als Non-Responder – meist bei Therapiebeginn mit fortbestehender Proliferation trotz Dosiserhöhung. Rezidive traten bei 6,4% der Patient*innen nach Therapieende auf, ließen sich aber in der Regel durch eine verlängerte Behandlungsdauer erfolgreich kontrollieren. In 10% der Fälle war eine chirurgische oder laserbasierte Nachbehandlung zur weiteren Verbesserung notwendig.

In Studie 4 (Hermans et al., 2022) fielen Restläsionen bei 100% der Patient*innen auf. Diese hohe Rate ist darauf zurückzuführen, dass die Studie sich gezielt auf ästhetische Langzeitergebnisse fokussierte. Trotz verbliebener Läsionen wurde die Behandlung von der Mehrheit der Betroffenen als erfolgreich wahrgenommen, da funktionelle Verbesserungen erzielt wurden.

In Studie 5 (Chang et al., 2022) gaben 70% der Eltern an, mit dem Therapieergebnis zufrieden zu sein. In 20 % der Fälle blieben jedoch Restläsionen zurück, insbesondere bei Hämangiomen im Lippenbereich, die zu Ulzerationen und nachfolgender Narbenbildung neigen.

In Studie 6 (Letertre et al., 2022) wurde primär untersucht, ob Propranolol potenzielle neurologische Nebenwirkungen auslösen kann – die ästhetische Wirksamkeit stand weniger im Fokus. Angaben zu Restläsionen oder Therapieversagen fehlen. Die beobachtete Rezidivrate (43,3%) könnte teilweise damit zusammenhängen, dass 11 der behandelten Kinder ein PHACES-Syndrom aufwiesen – eine komplexe Untergruppe, bei der Rezidive häufiger sind.

In Studie 7 (Ginguerra et al., 2018) galten 2 von 7 Patient*innen als Therapieversager, allerdings nicht aufgrund mangelnder Wirksamkeit, sondern wegen nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch. Alle anderen Kinder in dieser Studie hatten ein gutes bis sehr gutes Behandlungsergebnis.

Der Follow-up-Zeitraum variierte in den untersuchten Studien deutlich, was die Vergleichbarkeit langfristiger Ergebnisse erschwert. In der Studie 1 betrug die Nachbeobachtungszeit durchschnittlich 4,2 Jahre, während Studie 4 und 5 Follow-up-

Zeiträume von 6 bzw. 5 Jahrenangaben. Studie 6 (Letertre et al., 2022) berichteten über eine Nachbeobachtung von 4 Jahren. Besonders lang war der Zeitraum in der Studie 3 (Benetton et al., 2023), der zwischen 1 und 8 Jahren lag. Die prospektive Interventionsstudie 7 (Ginguerra et al., 2018) dokumentierte Nachuntersuchungen bis zu 4 Jahre. In der Studie 2 (Beqo et al., 2023) mit 592 Patient*innen wurde hingegen kein expliziter Follow-up-Zeitraum angegeben, was die Aussagekraft hinsichtlich langfristiger Therapieergebnisse einschränkt.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich Therapieansprechen, Rezidive, Therapieversagen und dem Vorhandensein von Restläsionen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Dabei zeigt sich eine gewisse Heterogenität, die unter anderem auf unterschiedliche Studienschwerpunkte, Einschlusskriterien und Definitionen von Erfolgskriterien zurückzuführen ist.

Studie	Therapieerfolg	Rezidiv	Therapieversagen	Restläsion
1	69,6%	20,6 %	2,2%	7,9%
2	97,0%	1,9%	0%	1,1%
3	83,6%	k.A.	2,6%	7,5%
4	0%	k.A.	0%	100%
5	70,0%	0%	0%	13,3%
6	56,7%	43,3%	k.A.	k.A.
7	71,4%	11,1%	28,6%	0%

Tabelle 5: Therapieergebnisse (k.A.: keine Angaben).

In einigen der eingeschlossenen Studien wurden Restläsionen nach Abschluss der Therapie nur allgemein oder unzureichend beschrieben. In den Studien 1, 3 und 4 (**Abbildung 19-21**) hingegen lagen detaillierte Angaben zu den verschiedenen Formen verbleibender Hautveränderungen vor. Auf Basis dieser Daten wurden eigene Diagramme erstellt, die die prozentuale Verteilung spezifischer Restläsionen darstellen. Dabei handelt es sich um: Narben, fibroadipöses Restgewebe, Alopezien, Teleangiektasien und bleibende Verformungen.

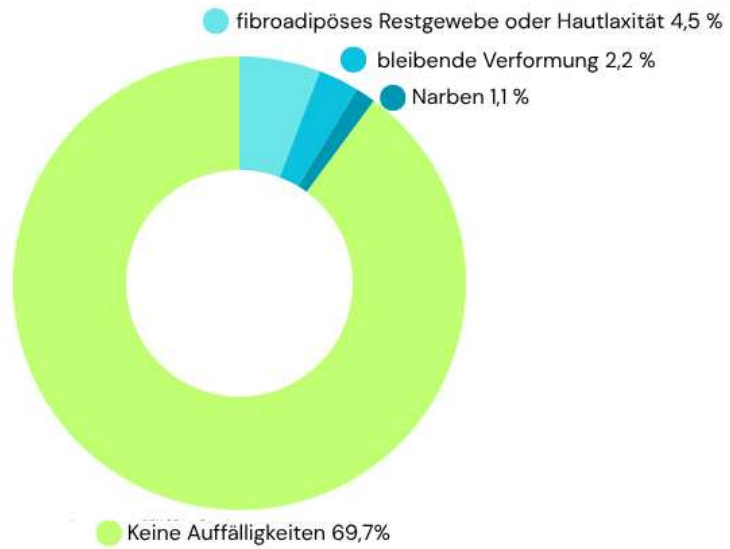


Abbildung 19: Restläsionen Studie 1 (Coulie. et al., 2024).

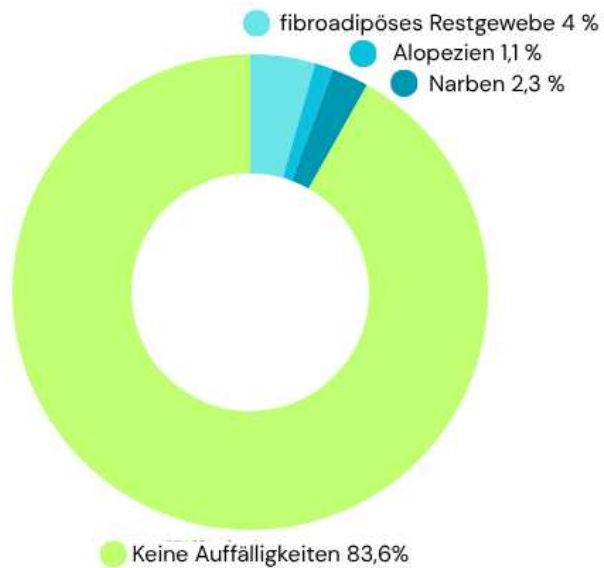


Abbildung 20: Restläsionen Studie 3 (Benetton et al., 2023).

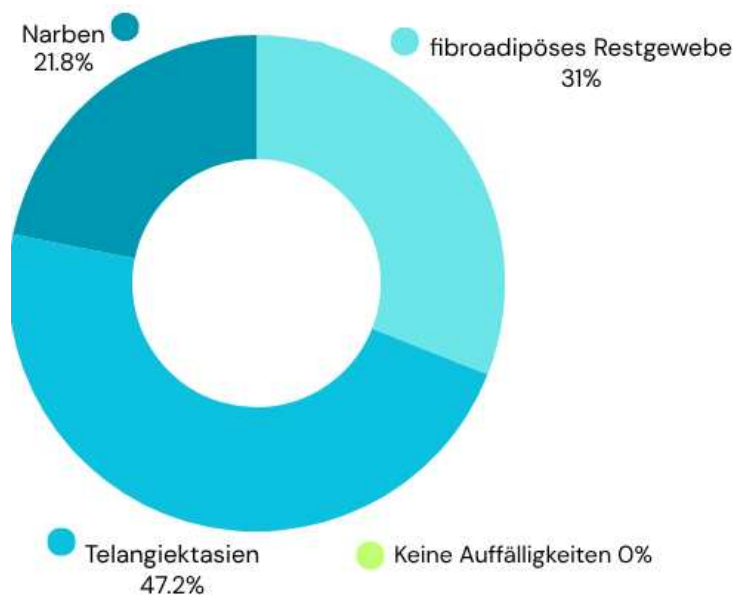


Abbildung 21: Restläsionen Studie 4 (Hermans et al., 2022).

Trotz des überwiegend guten Ansprechens auf die β -Blocker-Therapie waren in mehreren Studien zusätzliche therapeutische Maßnahmen erforderlich, um verbliebene Läsionen ästhetisch oder funktionell zu korrigieren. **Tabelle 6** zeigt die dokumentierten Therapieergänzungen zur Optimierung des Endergebnisses, wobei in den meisten Fällen chirurgische Eingriffe und seltener Laserbehandlungen zum Einsatz kamen.

Bemerkenswert ist, dass ausgerechnet in Studie 4 (Hermans et al., 2022), in der der höchste Anteil an Restläsionen beschrieben wurde, keine Angaben zu etwaigen Folgebehandlungen gemacht wurden. Möglicherweise wurde in Studie 4 keine weiterführende Therapie dokumentiert, weil die Behandlung mit β -Blockern insgesamt als zufriedenstellend bewertet wurde. Eine eindeutige Schlussfolgerung lässt sich jedoch nicht ziehen, da detaillierte Angaben zur weiteren Versorgung der Patient*innen fehlen.

Studie	Weitere Therapie
1	11,4 % Chirurgie
2	3% Chirurgie
3	8,9% Chirurgie, 3,7% LASER
4	k.A.
5	20% Chirurgie
6	k.A.
7	Keine

Tabelle 6: Therapieergänzungen zur Optimierung des Endergebnisses (k.A.: keine Angaben)

Tabelle 7 zeigt die in den Studien dokumentierten Nebenwirkungen im Rahmen der β -Blocker-Therapie. In mehreren Arbeiten wurden keine konkreten Angaben zu Nebenwirkungen gemacht, was jedoch nicht mit dem Fehlen solcher gleichzusetzen ist. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Nebenwirkungen umfassten Bronchospasmen, Bradykardien, Hypotonie, sowie Reizbarkeit und Schlafstörungen. Besonders hervorzuheben ist Studie 7 (Ginguerra et al., 2018), in der es aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen (u. a. Bronchospasmus und symptomatische Bradykardie) zum Abbruch der Propranolol-Therapie bei zwei Patient*innen kam.

Studie	β -Blocker-Nebenwirkungen
1	k.A.
2	k.A.
3	Bronchospasmen 1,1%, Hypotension 1,4%, Hypoglykämie 0,6%, Bradykardie 0,3%, Periphere Vasokonstriktion 0,5%, Reizbarkeit / Schlafstörung 3,9%, Durchfall 0,5%
4	k.A.
5	k.A.
6	Keine schweren Nebenwirkungen berichtet
7	Bronchospasmen 14,2%, symptomatische Bradykardie 14,2 %

Tabelle 7: Beobachtete Nebenwirkungen unter β -Blocker-Therapie (k.A.: keine Angaben)

IV. Diskussion

Dieser Literaturreview hebt die Schlüsselrolle von Betablockern bei der Therapie der infantilen Hämangiome und seiner guten langfristigen Ergebnisse hervor.

Das IH tritt bei 5 bis 10% der Neugeborenen auf (Holm, 2024; Macca et al., 2022). Es handelt sich um einen gutartigen Gefäßtumor, der für die meisten Kinder kein lebensbedrohliches Risiko darstellt. Etwa 10% der IHs verursachen aber Komplikationen wie Ulzerationen, Nekrosen und Deformitäten der betroffenen Strukturen, und müssen daher behandelt werden (Holm, 2024).

Obwohl IHs schon seit Jahrzehnten bekannt sind und erste wissenschaftliche Theorien zu ihrer Entstehung bereits in den 1950er-Jahren veröffentlicht wurden (Tompkins und Walsh, 1956), blieb ihre systemische Therapie über lange Zeit eine Herausforderung.

Insbesondere der Einsatz von Kortikosteroiden oder INF- γ erwies sich als klinisch wenig erfolgreich, da beide Therapien trotz ihrer früheren Verbreitung keine zuverlässige Wirksamkeit bei der Behandlung infantiler Hämangiome zeigten (Léauté-Labrèze et al., 2017).

Kortikosteroide führten nicht nur zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen, sondern verursachten zudem erhebliche Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Wachstumsverzögerungen und Immunsuppression (Pope et al., 2007).

Ähnlich unwirksam war INF- γ , das zusätzlich durch systemische Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden und grippeähnliche Symptome belastet war (Raphael et al., 2016).

Einen entscheidenden Wendepunkt markierte das Jahr 2008, als in Frankreich zufällig die Wirksamkeit von Propranolol bei der Behandlung von IH festgestellt wurde (Léauté-Labrèze, 2008). Diese Entdeckung leitete eine neue Ära in der Behandlung von IHs ein.

Seitdem wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Nebenwirkungen der β -Blocker-Therapie zu untersuchen – sowohl als Monotherapie als

auch als Kombinationstherapie mit anderen Behandlungsansätzen. Im Fokus dieser Studien standen die kurz- und langfristigen Auswirkungen der Therapie.

In diese Studie wurden aus 200 identifizierten Studien nach Anwendung spezifischer Ausschlusskriterien (z. B. fehlendes Langzeit-Follow-up, andere Behandlungen als Betablocker, erwachsene Studienpopulation) 7 Studien mit insgesamt 860 Patient*innen eingeschlossen. Die Mehrheit dieser Studien wurde in den letzten drei Jahren (2022–2024) veröffentlicht.

Ein zentrales Augenmerk lag auf der Dosierung von Propranolol, die in der Regel bei 2 mg/kg/Tag lag, in einigen Fällen jedoch auf bis zu 3 mg/kg/Tag gesteigert wurde oder mit Atenolol (1 mg/kg/Tag) verglichen wurde. Die Behandlungsdauer variierte zwischen 2 und 25 Monaten, am häufigsten betrug sie 6 Monate. Das Follow-up reichte von 1 bis 16 Jahren, wobei die meisten Studien eine Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren angaben.

Insgesamt zeigten die ausgewerteten Studien eine hohe Erfolgsrate bei der Behandlung IH mit β -Blockern, insbesondere mit Propranolol. In den meisten Fällen sprachen die Patient*innen gut bis sehr gut auf die Therapie an. Der Anteil erfolgreicher Behandlungen – also ohne dokumentierte Rezidive, Therapieversagen oder Restläsionen – lag je nach Studiendesign und Definition der Endpunkte zwischen 56,7% und 97,0%.

Obwohl die β -Blocker-Therapie in den meisten Fällen zu einem guten Behandlungsergebnis führte, zeigten mehrere Studien, dass bei einem Teil der Patient*innen zusätzliche Maßnahmen erforderlich waren, um verbliebene Läsionen funktionell oder ästhetisch zu korrigieren. Vorwiegend wurden hierfür chirurgische Eingriffe, seltener Laserbehandlungen eingesetzt. Insgesamt lag der Anteil der ergänzend behandelten Patient*innen unter 20%. Diese Notwendigkeit könnte mit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns zusammenhängen.

In der Literatur werden einige Faktoren hervorgehoben, die berücksichtigt werden müssen, um gute Ergebnisse der Betablocker-Therapie sicherzustellen, insbesondere um Rückfälle und Langzeitfolgen zu vermeiden.

1. Zeitpunkt des Therapiebeginns

Mehrere Studien legen nahe, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren Ansprechen und einer geringeren Rezidivrate assoziiert ist. In Studie 1 (Coulie et al., 2025) wurde beobachtet, dass Rebounds seltener auftraten, wenn die Behandlung vor dem 2. Lebensmonat begonnen wurde. Auch Studie 6 (Letertre et al., 2022) beschreibt einen Zusammenhang zwischen frühem Behandlungsbeginn und häufigeren Rückfällen, wobei vermutet wird, dass dies mit der Tumorgröße bei frühem Therapiebeginn korreliert. Tatsächlich verhindert ein Therapiebeginn während der Proliferationsphase des Hämangioms eine Volumenzunahme der Läsion, die anschließend nicht mehr auf eine pharmakologische Therapie während die Regressionsphase anspricht.

2. Lokalisation des Hämangioms

Ein weiterer möglicher Prädiktor für das langfristige Therapieansprechen, der aus der Literatur hervorgeht, ist die Lokalisation der IH. In Studie 1 wurde berichtet, dass IH an der Nasenspitze schlechter auf Propranolol ansprechen. Auch in Studie 6 wird eine längere Behandlungsdauer bei IH im S3-Segment des Gesichts festgestellt. In Studie 2 (Beqo et al., 2023) waren mehrere der therapierefraktären IH an exponierten Stellen wie Lippe, Wange oder Stirn lokalisiert. Bei diesen Patient*innen ist es offensichtlich, dass entweder die Verlängerung der Betablocker-Therapie oder andere Therapieoptionen wie Laserbehandlung oder chirurgische Exzision erforderlich sind. Darüber hinaus haben IHs im Gesicht eine wichtige ästhetische Bedeutung, und eine vollständige Heilung ist wünschenswert. In diesem Sinne werden Rezidive und Restläsionen in diesen Körperregionen weniger akzeptiert. Darüber hinaus zeigt die Literatur, dass bei IH, die funktionelle Probleme verursachen (z. B. Augenlidhämangiome, die während der Entwicklungsphase des visuellen Kortex zum Augenschluss führen), die Therapie früher begonnen wird (Sterker und Gräfe, 2004). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Therapie von den Eltern als akzeptabler empfunden wird.

3. Morphologische Subtypen (oberflächlich, tief, gemischt)

Unterschiede im Therapieansprechen wurden auch in Abhängigkeit vom IH-Typ beschrieben. In Studie 1 (Coulie. J et al., 2024) kam es vermehrt zu Rückfällen bei subkutanen IH. Dies könnte auf eine verzögerte Diagnosestellung dieser Läsionen zurückzuführen sein und daher einen späteren Therapiebeginn zur Folge haben. Studie 4 (Hermans et al., 2022) zeigt, dass tiefe IH weniger häufig Ulzerationen und fibrofetales Restgewebe aufweisen als gemischte oder oberflächliche Formen. Dies legt nahe, dass tiefer gelegene IH möglicherweise besser auf Propranolol ansprechen oder zumindest mit weniger Komplikationen einhergehen.

4. Ulzerationen und Proliferationsverhalten

Ulzerierte IH zeigten in mehreren Studien ein schlechteres Ansprechen. Studie 2 (Beqo et al. 2023) berichtet, dass ulzerierte, hochproliferative IH mit unregelmäßigem Randverlauf („stepped border“) schlechter auf die Therapie ansprachen und teils operativ versorgt werden mussten. Auch in Studie 4 (Hermans et al., 2022) waren ulzerierte IH mit schlechteren ästhetischen Ergebnissen und höherer Wahrscheinlichkeit für Langzeitfolgen wie Narbenbildung verbunden. In Studie 5 (Chang, 2022) wurde eine Ulzeration unter der Therapie beobachtet.

Das Auftreten von Ulzerationen während der proliferativen Phase des Hämangioms ist die Folge der schnellen Zellproliferation des hämangiomatösen Gewebes, das bei unzureichender Durchblutung in seinem periphersten/oberflächlichsten Bereich nekrotisch wird. Die Ergebnisse der Literatur spiegeln diese Pathophysiologie wider (Chamlin et al., 2007). Die Entstehung von Ulzerationen führt zur Bildung von Narbengewebe, das nicht mehr auf eine Betablocker-Therapie anspricht. Die ideale Therapie sollte die IH-Proliferation hemmen, ohne die Durchblutung im oberflächlichen Teil der Läsion zu verringern. Aus diesem Grund betonen viele Studien die Notwendigkeit, die Therapie mit Betablockern in minimalen Dosen (0,5 mg/kg/Tag) zu beginnen und diese unter genauer Überwachung der Läsion zu erhöhen (Hermans et al., 2023a).

5. *Geschlecht*

Ein möglicher Geschlechterunterschied wird in Studie 1 (Coulie et al., 2024) erwähnt: Mädchen waren häufiger von Rebounds betroffen. Die Autor*innen vermuten, dass dies unter anderem mit dem früheren Absetzen von Propranolol, der Lokalisation der IH sowie dem Geschlecht zusammenhängen könnte. Eine explizite Hypothese wird nicht formuliert, jedoch legen die Ergebnisse nahe, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für Rebounds darstellen könnte.

Studie 4 (Hermans et al., 2022) hingegen stellt eine konkrete Hypothese auf: Der Heilungsmechanismus von IH könnte geschlechtsabhängig sein, basierend auf der unterschiedlichen Prävalenz schwerer IH bei Mädchen sowie bekannten Unterschieden in der Wundheilung der Haut zwischen den Geschlechtern (Dao und Kazin, 2007; Engeland et al., 2006). Diese Hypothese stützt sich auf die Beobachtung, dass männliche Patient*innen seltener fibroadipöses Restgewebe und Narbenbildungen aufwiesen.

6. *Dosierung und Therapiedauer*

In Studie 3 (Benetton et al. 2023) wurde bei Non-Respondern eine Dosiserhöhung auf bis zu 3 mg/kg/Tag vorgenommen. Auch Studie 4 (Hermans et al., 2022) beschreibt eine Assoziation zwischen einer höheren kumulativen Dosis und ungünstigeren Langzeitfolgen. In Studie 6 (Letertre et al., 2022) wurden Rebounds bei 39% der Patient*innen beobachtet, bei einer mittleren Therapiedauer von 16 Monaten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die Therapiedauer als auch die Dosierung individuell fein abgestimmt werden müssen, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Eine mögliche Hypothese ist jedoch, dass schwerere Verläufe von infantilen Hämangiomen von vornherein eine längere Behandlungsdauer und höhere Dosis erfordern – und dass die beobachteten, ungünstigen Langzeitfolgen eher Ausdruck der Schwere der Grunderkrankung als direkte Folge von Dosis oder Therapiedauer sind.

7. Langfristige Sicherheit und Nutzen-Risiko-Abwägung

Angesichts der weiten Verbreitung von Propranolol zur Behandlung von IH im Säuglingsalter ist die Erforschung der langfristigen Sicherheit dieser Therapie von großer Bedeutung. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass eine Propranolol-Behandlung im Säuglingsalter nicht mit Wachstumsstörungen, Schlafstörungen, Alpträumen, Lernbehinderungen oder Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren assoziiert ist. Diese Befunde stehen im Einklang mit früheren Studien, die sich mit den langfristigen Auswirkungen von Propranolol bei IH-Patient*innen beschäftigt haben (Hasan und Zinn, 2024).

Betablocker haben im Vergleich zu früheren Behandlungen nur begrenzte Nebenwirkungen wie Bronchospasmus, Hypotonie, Bradykardie und Hypoglykämie. Sie verringern die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe und verbessern die Ergebnisse, da sie das übermäßige Wachstum des IHs verhindern (Léauté-Labrèze et al., 2017).

8. Schlussfolgerung

Die Monotherapie von IHs mit Betablockern ist in den allermeisten Fällen eine wirksame Behandlungsoption. In bestimmten Fällen kann jedoch eine weitere Therapieoption wie die Chirurgie erforderlich sein, um die Behandlung abzuschließen.

Die Gründe für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit Propranolol sind vielschichtig. Alter bei Therapiebeginn, Lokalisation, morphologischer Subtyp und Vorliegen von Ulzerationen scheinen maßgebliche Einflussfaktoren zu sein. Eine differenzierte Betrachtung dieser Parameter könnte künftig helfen, Risikopatient*innen früher zu identifizieren und die Therapie individueller anzupassen.

Derzeit gibt es noch wenig Literatur zu den Langzeitwirkungen einer Betablocker-Therapie und diese beschränkt sich auf eine kurze Nachbeobachtung. Zudem sind die vorhandenen Daten sehr heterogen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Eine individuelle Therapieplanung, engmaschige Überwachung und weitere Forschung sind erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu optimieren.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde ChatGPT 4[®], OpenAI, 26.06.2025,
<https://chatgpt.com> verwendet

Literatur

- Aletaha, M., Salour, H., Bagheri, A., Raffati, N., Amouhashemi, N., 2012. Oral propranolol for treatment of pediatric capillary hemangiomas. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 7, 130–133.
- Alzaid, M., Al-Naseem, A., Al-Niimi, F., Ali, F.R., 2022. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. *Clin. Exp. Dermatol.* 47, 819–832. <https://doi.org/10.1111/ced.15021>
- Beqo, B.P., Gasparella, P., Flucher, C., Spindel, S., Quehenberger, F., Haxhija, E.Q., 2023. Indications for surgical resection of complicated infantile hemangiomas in the β -blocker's era: a single-institution experience from a retrospective cohort study. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 109, 829–840. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000324>
- Brandling-Bennett, H.A., Metry, D.W., Baselga, E., Lucky, A.W., Adams, D.M., Cordisco, M.R., Frieden, I.J., 2008. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch. Dermatol.* 144, 1632–1637. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.12.1632>
- Chamlin, S.L., Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Baselga, E., Frieden, I.J., Garzon, M.C., Horii, K.A., Lucky, A.W., Metry, D.W., Newell, B., Nopper, A.J., Mancini, A.J., 2007. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J. Pediatr.* 151, 684–689, 689.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.055>
- Chang, S.-J., 2022. Does Oral Propranolol Improve the Final Outcome of All Involuting Infantile Hemangiomas? A Matched Retrospective Comparative Study. *Ann. Plast. Surg.* 89, 214–217.
- Chen, T., Gudipudi, R., Nguyen, S.A., Carroll, W., Clemmens, C., 2023. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 132, 332–340. <https://doi.org/10.1177/00034894221089758>
- Chinnadurai, S., Sathe, N.A., Surawicz, T., 2016. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg. Med.* 48, 221–233. <https://doi.org/10.1002/lsm.22455>

- Cho, Y.K., Ryu, D.W., Chung, H.Y., O, T.M., Blei, F., Waner, M., 2015. Surgical Management of Scalp Infantile Hemangiomas. *J. Craniofac. Surg.* 26, 1169–1172. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001561>
- Chu, C.-Y., Hsiao, C.-H., Chiu, H.-C., 2003. Transformation between Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Dermatol. Basel Switz.* 206, 334–337. <https://doi.org/10.1159/000069947>
- Coulie, J., Dekeuleneer, V., Gerdom, A., Roggen, M., Bataille, A.-C., Moniotte, S., Coyette, M., De Roo, A.-K., Boon, L.M., 2025. Has Propranolol Eradicated the Need for Surgery in the Management of Infantile Hemangioma? *Plast. Reconstr. Surg.* 155, 539–546. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000011532>
- Croteau, S.E., Liang, M.G., Kozakewich, H.P., Alomari, A.I., Fishman, S.J., Mulliken, J.B., Trenor, C.C., 2013. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J. Pediatr.* 162, 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.044>
- Dao, H., Kazin, R.A., 2007. Gender differences in skin: a review of the literature. *Gend. Med.* 4, 308–328. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(07\)80061-1](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(07)80061-1)
- Dickison, P., Christou, E., Wargon, O., 2011. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr. Dermatol.* 28, 663–669. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x>
- Dornhoffer, J.R., Wei, T., Zhang, H., Miller, E., A Cleves, M., Richter, G.T., 2017. The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment. *Pediatr. Res.* 82, 155–163. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.93>
- Düzenli K., Y., Özdemir, Z.C., Acu, B., Bör, Ö., 2019. Infantile hemangioma: Efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 61, 459–464. <https://doi.org/10.1111/ped.13830>
- Engeland, C.G., Bosch, J.A., Cacioppo, J.T., Marucha, P.T., 2006. Mucosal wound healing: the roles of age and sex. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 141, 1193–1197; discussion 1198. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.12.1193>
- Evert, K., Ott, H., 2020. Tufted Angioma. *Compend. Gefäßanomalien.*
- Fadell, M.F., Jones, B.V., Adams, D.M., 2011. Prenatal diagnosis and postnatal follow-up of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr. Radiol.* 41, 1057–1060. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1967-1>

- Frieden, I.J., Rogers, M., Garzon, M.C., 2009. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas. J. Dermatol.* 50, 77–97; quiz 98.
https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00514_1.x
- Ghahvehchian, H., Kashkouli, M.B., Ghanbari, S., Karimi, N., Abdolalizadeh, P., Abri Aghdam, K., 2024. Long-Term Results of Oral Propranolol Treatment Protocol for Periocular Infantile Hemangioma: Should There Be Any Contraindication? *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 40, 61–69.
<https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002507>
- González-Llorente, N., Del Olmo-Benito, I., Muñoz-Ollero, N., Descalzo, M.A., García-Doval, I., Torrelo, A., 2017. Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr. Dermatol.* 34, 554–558.
<https://doi.org/10.1111/pde.13229>
- Heel, R.C., Brogden, R.N., Pakes, G.E., Speight, T.M., Avery, G.S., 1980. Nadolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 20, 1–23. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020010-00001>
- Hermans, M.M., Breugem, C.C., Schappin, R., Jonge Poerink, E., Mendels, E.J., Ragamin, A., Breur, J.M.P.J., Langeveld, H.R., Raphael, M.F., De Laat, P.C.J., De Wildt, S.N., Rietman, A.B., Pasmans, S.G.M.A., De Graaf, M., 2022. Aesthetic Outcome of Propranolol vs Atenolol Treatment of Children with Infantile Haemangioma. *Acta Derm. Venereol.* 102, adv00788. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2021>
- Hermans, M.M., Pasmans, S.G.M.A., De Graaf, M., Ragamin, A., Mendels, E.J., Breur, J.M.P.J., Langeveld, H.R., Raphael, M.F., De Laat, P.C.J., De Wildt, S.N., Rietman, A.B., Breugem, C.C., Schappin, R., 2023a. Prognostic Factors for Long-term Aesthetic Outcome of Infantile Haemangioma Treated with Beta-blockers. *Acta Derm. Venereol.* 103, adv5286. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.5286>
- Hermans, M.M., Pasmans, S.G.M.A., de Laat, P.C.J., Sliker, M.G., Mendels, E.J., de Graaf, M., Langeveld, H.R., Schappin, R., Rietman, A.B., Breugem, C.C., Breur, J.M.P.J., de Wildt, S.N., Raphael, M.F., 2023b. Propranolol or atenolol for the management of infantile hemangioma: Implications for long-term health. *JAAD Int.* 11, 137–139. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2023.02.001>
- Hermans, M.M., Rietman, A.B., Schappin, R., de Laat, P.C.J., Mendels, E.J., Breur, J.M.P.J., Langeveld, H.R., de Wildt, S.N., Breugem, C.C., de Graaf, M., Raphael, M.F., Pasmans, S.G.M.A., 2023c. Long-term neurocognitive functioning of

- children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma. *Eur. J. Pediatr.* 182, 757–767. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04674-7>
- Hermans, M.M., Schappin, R., de Laat, P.C.J., Mendels, E.J., Breur, J.M.P.J., Langeveld, H.R., Raphael, M.F., de Graaf, M., Breugem, C.C., de Wildt, S.N., Okkerse, J.M.E., Pasmans, S.G.M.A., Rietman, A.B., 2024. Mental Health of School-Aged Children Treated with Propranolol or Atenolol for Infantile Hemangioma and Their Parents. *Dermatol. Basel Switz.* 240, 216–225. <https://doi.org/10.1159/000536144>
- Hildebrand, G.D., Sipkova, Z., 2021. Topical Timolol for Infantile Haemangioma of the Orbit. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 238, 1069–1076. <https://doi.org/10.1055/a-1645-1665>
- Hoeger, P.H., Colmenero, I., 2014. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *Br. J. Dermatol.* 171, 466–473. <https://doi.org/10.1111/bjd.12650>
- Hoeger, P.H., Harper, J.I., Baselga, E., Bonnet, D., Boon, L.M., Ciofi Degli Atti, M., El Hachem, M., Oranje, A.P., Rubin, A.T., Weibel, L., Léauté-Labrèze, C., 2015. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur. J. Pediatr.* 174, 855–865. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>
- Holm, A., 2024. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J. Clin. Invest.* 134.
- Horii, K.A., Drolet, B.A., Frieden, I.J., Baselga, E., Chamlin, S.L., Haggstrom, A.N., Holland, K.E., Mancini, A.J., McCuaig, C.C., Metry, D.W., Morel, K.D., Newell, B.D., Nopper, A.J., Powell, J., Garzon, M.C., Hemangioma Investigator Group, 2011. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* 28, 245–253. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01420.x>
- Hurwitz, D.J., Pincus, L., Kupper, T.S., 2003. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch. Dermatol.* 139, 1347–1350. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.10.1347>
- Hüseman, D., 2020. *Propranolol*. In: *Compendium Gefäßanomalien*. [online] Verfügbar unter: <https://www.compgefa.de/wissen/propranolol> [Zugriff am: 18. August 2025].
- Izadpanah, A., 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, 601–613. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31827c6fab>

- Janmohamed, S.R., Madern, G.C., de Laat, P.C.J., Oranje, A.P., 2015. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur. J. Pediatr.* 174, 97–103. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2403-6>
- Ji, Y., Chen, S., Yang, K., Xia, C., Li, L., 2020. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J. Rare Dis.* 15, 39. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1320-1>
- Jung, H.L., 2021. Update on infantile hemangioma. *Clin. Exp. Pediatr.* 64, 559–572. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.02061>
- Kowalska, M., Dębek, W., Matuszczak, E., 2021. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J. Clin. Med.* 10, 4631. <https://doi.org/10.3390/jcm10204631>
- Krowchuk, D.P., Frieden, I.J., Mancini, A.J., Darrow, D.H., Blei, F., Greene, A.K., Annam, A., Baker, C.N., Frommelt, P.C., Hodak, A., Pate, B.M., Pelletier, J.L., Sandrock, D., Weinberg, S.T., Whelan, M.A., SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS, 2019. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 143, e20183475. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>
- Langley, A., Pope, E., 2015. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br. J. Dermatol.* 172, 13–23. <https://doi.org/10.1111/bjd.13379>
- Léauté-Labrèze, C., 2008. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N. Engl. J. Med.* 358, 2649–2651.
- Léauté-Labrèze, C., Harper, J.I., Hoeger, P.H., 2017. Infantile haemangioma. *Lancet Lond. Engl.* 390, 85–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
- Léauté-Labrèze, C., Prey, S., Ezzedine, K., 2011. Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 25, 1254–1260. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04105.x>
- Letertre, O., Boccara, O., Prey, S., Pedespan, J.-M., Boralevi, F., Léauté-Labrèze, C., 2022. Segmental facial infantile haemangiomas in the era of propranolol: evaluation at 6 years of age. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 36, 610–614. <https://doi.org/10.1111/jdv.17907>
- Li, L., Wei, L., Xu, Z.-G., Ma, L., 2019. No Increased Risks Associated with Propranolol Treatment for Infantile Hemangioma in Preterm Infants were Identified at 3 Years

- of Age. *Am. J. Clin. Dermatol.* 20, 289–293. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00419-1>
- Li, X., Yang, K., Li, H., Huo, R., 2019. Propranolol Treatment for Infantile Hemangiomas: Short-Term Adverse Effects and Follow-Up to Age Two. *BioMed Res. Int.* 2019, 2728952. <https://doi.org/10.1155/2019/2728952>
- Luu, M., Frieden, I.J., 2013. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br. J. Dermatol.* 169, 20–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12436>
- Macca, L., Altavilla, D., Di Bartolomeo, L., Irrera, N., Borgia, F., Li Pomi, F., Vaccaro, F., Squadrito, V., Squadrito, F., Vaccaro, M., 2022. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What’s New in the Last Five Years? *Front. Pharmacol.* 13, 879602. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879602>
- Malik, M.A., Menon, P., Rao, K.L.N., Samujh, R., 2013. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J. Pediatr. Surg.* 48, 2453–2459. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.08.020>
- Marqueling, A.L., Oza, V., Frieden, I.J., Puttgen, K.B., 2013. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr. Dermatol.* 30, 182–191. <https://doi.org/10.1111/pde.12089>
- Mawn, L.A., 2013. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am. Orthopt. J.* 63, 6–13. <https://doi.org/10.3368/aoj.63.1.6>
- McCuaig, C.C., Dubois, J., Powell, J., Belleville, C., David, M., Rousseau, E., Gendron, R., Jafarian, F., Auger, I., 2009. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr. Dermatol.* 26, 203–212. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00857.x>
- Mehta, A.V., Chidambaram, B., 1992. Efficacy and safety of intravenous and oral nadolol for supraventricular tachycardia in children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19, 630–635. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80283-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80283-9)
- Meza Viteri, V., Aranibar, L., 2023. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. *Medwave* 23, e2753. <https://doi.org/10.5867/medwave.2023.11.2753>
- Mihm, M.C., Nelson, J.S., 2010. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J. Cutan. Pathol.* 37 Suppl 1, 83–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01521.x>

- Moyakine, A.V., 2017. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77, 105–108.
- Nakamura, S., Ozeki, M., Hayashi, D., Yasue, S., Endo, S., Ohnishi, H., 2024. Sirolimus monotherapy for Kasabach-Merritt phenomenon in a neonate; Case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 117, 109497. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109497>
- Nasseri, E., Piram, M., McCuaig, C.C., Kokta, V., Dubois, J., Powell, J., 2014. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.018>
- Novoa, M., Baselga, E., Beltran, S., Giraldo, L., Shahbaz, A., Pardo-Hernandez, H., Arevalo-Rodriguez, I., 2018. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD006545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006545.pub3>
- Pagliai, K.A., Cohen, B.A., 2004. Pyogenic granuloma in children. *Pediatr. Dermatol.* 21, 10–13. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21102.x>
- Picard, A., Boscolo, E., Khan, Z.A., Bartch, T.C., Mulliken, J.B., Vazquez, M.P., Bischoff, J., 2008. IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma. *Pediatr. Res.* 63, 263–267. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318163a243>
- Pope, E., Chakkittakandiyil, A., Lara-Corrales, I., Maki, E., Weinstein, M., 2013. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br. J. Dermatol.* 168, 222–224. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11131.x>
- Pope, E., Krafchik, B.R., Macarthur, C., Stempak, D., Stephens, D., Weinstein, M., Ho, N., Baruchel, S., 2007. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119, e1239-1247. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2962>
- Pope, E., Lara-Corrales, I., Sibbald, C., Liy-Wong, C., Kanigsberg, N., Drolet, B., Ma, J., 2022. Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 176, 34–41. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4565>
- Prausnitz, M.R., Langer, R., 2008. Transdermal drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 26, 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>

- Qiu, Y., Ma, G., Yang, J., Hu, X., Chen, H., Jin, Y., Lin, X., 2013. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin. Exp. Dermatol.* 38, 845–850. <https://doi.org/10.1111/ced.12150>
- Raphael, M.F., Breur, J.M.P.J., Vlasveld, F.A.E., Elbert, N.J., Liem, Y.T.B., Kon, M., Breugem, C.C., Pasmans, S.G.M.A., 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, 199–214. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1130125>
- Reimer, A., Ott, H., 2019. [Infantile haemangioma: an update]. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 70, 447–458. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4404-x>
- Rodríguez Bandera, A.I., Sebaratnam, D.F., Wargon, O., Wong, L.-C.F., 2021. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 85, 1379–1392. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
- Sainsbury, D.C.G., Kessell, G., Fall, A.J., Hampton, F.J., Guhan, A., Muir, T., 2011. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. *Plast. Reconstr. Surg.* 127, 2031–2044. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820e923c>
- Sterker, I., Gräfe, G., 2004. Periocular hemangiomas in childhood--functional and esthetic results. *Strabismus* 12, 103–110. <https://doi.org/10.1080/09273970490517548>
- Tiemann, L., 2020. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther* 25, 586–599.
- Tompkins, V.N., Walsh, T.S., 1956. Some observations on the strawberry nevus of infancy. *Cancer* 9, 869–904. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195609/10\)9:5<869::aid-cnrc2820090504>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195609/10)9:5<869::aid-cnrc2820090504>3.0.co;2-m)
- Yenamandra, V.K., Khute, P., Yadav, D., Narayanan, A., Tekumalla, S., V, S., Kabra, S.K., Sharma, V.K., Sethuraman, G., 2023. Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangioma: Long-term Follow-up. *Indian J. Pediatr.* 90, 937–939. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04586-w>
- Yu, Z., Cai, R., Chang, L., Qiu, Y., Chen, X., Chen, Q., Ma, G., Jin, Y., Lin, X., 2019. Clinical and radiological outcomes of infantile hemangioma treated with oral propranolol: A long-term follow-up study. *J. Dermatol.* 46, 376–382. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14853>

- Zhao, J., Huang, A.H., Rainer, B.M., Kryatova, M.S., Eghrari, A.O., Wang, J., Puttgen, K.B., Cohen, B.A., 2019. Periocular infantile hemangiomas: Characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr. Dermatol.* 36, 830–834.
<https://doi.org/10.1111/pde.13925>
- Zheng, L., Li, Y., 2018. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch. Dermatol. Res.* 310, 261–269.
<https://doi.org/10.1007/s00403-018-1815-y>
- Ziad, K., Badi, J., Roaa, Z., Emily, A.-H., 2023. Laser treatment of infantile hemangioma. *J. Cosmet. Dermatol.* 22 Suppl 2, 1–7. <https://doi.org/10.1111/jocd.15671>
- Zukerberg, L.R., Nickoloff, B.J., Weiss, S.W., 1993. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 17, 321–328.
<https://doi.org/10.1097/00000478-199304000-00001>