

Medicinsk behandling af børn med infantile hæmangiomer

Hanne Kalleklev Velure¹, Ulla Birgitte Hartling² Annette Schuster³ & Anette Bygum³



STATUSARTIKEL

- 1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- 2) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital
- 3) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V10160723

Infantilt hæmangiom (IH) er den almindeligste tumor hos børn, hvor den forekommer hos 4-5% af alle nyfødte [1]. Prædisponerende faktorer er præmaturitet, hunkøn, flerfoldsgraviditet og præeklampsi hos moderen [2]. IH er en godartet vaskulær tumor med en karakteristisk livscyklus, der består af en proliferationsfase efterfulgt af en involutionsfase, hvor der forekommer regressionstegn med hvidfarvning af hæmangiomet. Omkring 90% af IH giver ingen væsentlige problemer og kan følges uden behandling: *watchful waiting*. De fleste af patienterne ses af praktiserende læger og dermatologer. Indikation for behandling er funktionstruende hæmangiom, smertefuldt, ulcereret hæmangiom og hæmangiom på kosmetisk følsomme områder. De kosmetisk og funktionelt mest komplicerede IH er lokaliseret centralt i ansigtet, lumbosakralt og omkring legemsåbninger. Det er vigtigt med tidlig vurdering af lokalisering, omfang og vækstpotentiale, således at evt. behandling kan iværksættes.

I 2007-2008 opdagede man effekten af propranolol, hvilket har revolutioneret behandlingen. Der foreligger nu flere opfølgende studier, bl.a. en dansk opgørelse med 38 patienter [3-10].

KLINISK FORLØB

IH er benigne tumorer, som typisk ikke er til stede ved fødslen, men viser sig i løbet af de første leveuger. Man kan ofte se diskrete forstadielæsioner i form af blege, blålige eller telangiektatiske områder [11, 12]. Klassifi-

kation af IH fremgår af **Figur 1**. Hyppigst anvendes der inddelinger baseret på dybde eller morfologisk undertype [13]. Superficielle hæmangiomer (jordbærmærker) udgør ~ 50%, dybe elementer udgør 10-15%, og resten er blandede. Omkring 70% er lokaliserede, 15% segmentale og herudover findes der bl.a. multifokale IH [13, 14]. Den proliferative fase er karakteriseret af hurtig tumorvækst i 1-6 måneder, hvorefter tumorerne kan have en langsommere vækstfase endnu et par måneder. Dybe og til dels segmentale hæmangiomer vokser i længere tid. I involutionsfasen sker en langsom spontan tilbagedannelse, som kan tage flere år.

Diagnosen IH kan normalt stilles klinisk, men ved usikkerhed kan billeddiagnostiske metoder med ultralyd-, Doppler- og MR-skanning anvendes [3, 14].

PATOFYSIOLOGI

Den patofysiologiske baggrund for IH er endnu ikke fuldstændig belyst. De prolifererende endotelignende celler har en central rolle [11]. Ved hjælp af den immunhistokemiske profil kan man skelne IH fra vaskulære malformationer og andre tumorer, idet kun IH udtrykker GLUT1 [11, 14, 15]. Denne markør findes også på blodkar i placenta og støtter hypotesen om, at IH udvikles fra placentaembolier [16]. En alternativ hypotese forbinder føtal hypoksi med stimulering af endoteliale progenitorceller [12].

KOMPLIKATIONER OG VIGTIGE VARIANTER

IH kan beskadige vitale strukturer eller funktioner, og særligt sårbare områder er øjenomgivelser og læber [17]. IH i luftvejene kan blive livstruende. Hepatiske hæmangiomer kan ses ved multifokal sygdom (hæmangiomatose) og kan resultere i hjertesvigt og hypothyroidisme [14, 18]. Periorbitale hæmangiomer kan beskadige synet. Ulceration er den hyppigste komplikation i forbindelse med IH og ses hos op til 20% af patienterne [2, 19]. Det er særdeles smertefuldt og kan give komplicerende blødning eller infektion. Efter sårheling ses ofte skæmmende ardannelse. Ulceration ses hyppigst på læberne, i nakken og anogenitalt. I tilfælde af store segmentale IH kan der ses associerede anomalier: PHACE (*posterior fossa malformations, hemangiomas of the head and neck, arterial, cardiovascular and eye anomalies*), PELVIS (*perineal hemangioma, external genital*

HOVEDBUDSKABER

- ▶ 90% af de infantile hæmangiomer er ikke behandlingskrævende. Indikation for behandling af de resterende 10% er funktionstruende hæmangiom, ulcereret, smertefuldt eller blødende hæmangiom og hæmangiomer på kosmetisk følsomme områder.
- ▶ Propranolols overlegne behandlingseffekt er påvist i en stor mængde originalstudier. Disse viser, at det er en effektiv behandling med hurtigt indsættende effekt og få bivirkninger.
- ▶ Det forventes, at et stigende antal spædbørn med komplicerede hæmangiomer vil blive behandlet med propranolol.

malformations, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, and skin tag) eller SACRAL (spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal anomalies and lumbosacral hemangioma) [11-14, 20].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Der findes kongenitte hæmangiomer, som er fuldt udviklede ved fødslen: *rapid involuting congenital haemangioma* og *non-involuting congenital haemangioma* [21]. *Tufted* angiom er en benign vaskulær tumor, som kan være associeret med hyperhidrose eller hypertrikose. Kaposiform hæmangioendoteliom er en lokal aggressiv tumor, som histologisk ligner *tufted* angiom. Begge tumorer kan være associeret med Kassabach-Merritt-syndrom [14]. Herudover findes der vaskulære malformationer: naevus simplex (storkebid) er en kapillær malformation, som ofte bleger spontant inden for de første leveår. Naevus flammeus (portvinsplet) er en vaskulær malformation, som ikke svinder med årene.

BEHANDLING

Medicinsk behandling af IH inkluderer systemiske og topikale lægemidler. Systemisk behandling gives ved store IH, hvor der er risiko for funktionel påvirkning eller væsentlige kosmetiske følger [17]. For at afgøre, om der skal igangsættes behandling, kan man stille tre spørgsmål: Er der risiko for potentielt livstruende komplikationer? Er der risiko for tab af funktion, blødning eller smerte? Vil behandlingen reducere risikoen for

FIGUR 1

Forskellige typer infantile hæmangiomer: A. Hæmangiom med stor dyb subkutan komponent B. Ulcereret hæmangiom. C. Segmentalt hæmangiom. D. Fokalt hæmangiom.



langvarig eller permanent ardannelse? Propranolol er i dag førstevalgsbehandling. Hvis IH ulcererer, er der behov for supplerende sårbehandling, f.eks. med antibakterielle cremer, hydrogel, alginat eller skumprodukter, ligesom smertebehandling ofte vil være nødvendig. Der er ligeledes positive behandlingsresultater af topikal betablokker [21].

TABEL 1

Reference	Design	Patienter, n	Intervention	Resultat, %
Ábarzúa-Araya et al, 2014 [22]	RCT	10	Propranolol	Volumenreduktion: 60
		13	Atenolol	Volumenreduktion: 54
Andersen et al, 2014 [3]	Retrospektiv kohorteundersøgelse	41	Propranolol	Respons: 97
Betlloch-Mas et al, 2012 [4]	Prospektiv kohorteundersøgelse	20	Propranolol	Meget godt respons: 55 Godt respons: 35 Minimalt respons: 10
Hogeling et al, 2011 [5]	RCT	19	Propranolol	Volumenreduktion: 60
		20	Placebo	Volumenreduktion: 14
Holmes et al, 2010 [6]	Prospektiv kohorteundersøgelse	31	Propranolol	Proliferationsstop: 100 Regression: 87
Laranjo et al, 2014 [7]	Prospektiv kohorteundersøgelse	30	Propranolol	Volumenreduktion: 100
Léauté-Labrèze et al, 2015 [8] ^b	Dobbeltblindet RCT	163	Propranolol	Forbedring: 88
		25	Placebo	Forbedring: 5
Oksiuta et al, 2014 [9]	Retrospektiv kohorteundersøgelse	40	Propranolol	Meget godt respons: 87 Godt respons: 10
Sagi et al, 2014 [19]	Retrospektiv kohorteundersøgelse	99	Propranolol	Afblegning: 99 Volumenreduktion: 98
Xiao et al, 2013 [10]	Prospektiv kohorteundersøgelse	61	Propranolol	Respons: 100

RCT = randomiseret kontrolleret studie.

a) Komplet tabel over originalstudier kan erhverves ved kontakt til forfatterne.

b) Interimdata.

Oversigt over originalstudier^a.

PROPRANOLOLBEHANDLING

Betablokkeren propranolol har været anvendt i Danmark i hvert fald siden 2010, primært som propranolol-tabletter opløst i vand/modermælk eller magistrelt fremstillet mikstur. I foråret 2014 blev en opløsning til peroralt indtag indregistreret til behandling af IH. Der findes mange originalstudier med fokus på effekt og bivirkninger (**Tabel 1**). Senest blev effekten dokumenteret i et randomiseret dobbeltblindet fase 2-3 studie med 460 børn [8]. Mange vælger at starte med en lavere dosis og optitrere undervejs [23]. I et systematisk review fra 2013 fandt man effekt hos 98% af de behandlede patienter [24], hvilket også stemmer med danske data, hvor der var effekt hos 97% [3]. Behandlingseffekten viser sig hurtigt, evt. allerede efter et par dage (**Figur 2**), hvor rødmen reduceres, og læsionerne bliver blødere [9]. Proliferationen standser typisk inden for få uger, og behandlingen kan også accelerere involutionsfasen [5, 8]. Det er væsentligt at starte behandlingen tidligt, helst inden barnet er 3-5 måneder gammelt, fordi behandlingsresponsen da er signifikant bedre [3]. Behandlingen bør ikke stoppes, før den proliferative fase er gennemgået. En potentiel forklaring på propranolols terapeutiske effekt er vasokonstriktion, hæmning af angiogenese og induktion af apoptose [10]. Kendte bivirkninger af propranolol er hypoglykæmi, hypotension, bradykardi, bronkospasme, søvnproblemer, diarré og kolde ekstremiteter [8, 24]. For at forebygge hypoglykæmi bør propranolol altid gives i forbindelse med et måltid. Propranolol er kontraindiceret til patienter med bronkospasme, sinusbradykardi, hjertevigt eller anden- og tredjegrads atrioventrikulært blok

[23, 25]. Ifølge en metaanalyse fra 2016 fører bivirkninger af propranolol til behandlingsophør hos under 2% [25]. I nyligt publicerede metaanalyser og et systematisk review har man dokumenteret, at propranolol er mere effektivt og har færre bivirkninger end kortikosteroider, laserterapi og kirurgi. Baseret på originalstudierne (**Tabel 1**) og med udgangspunkt i en publikation fra 2014 [7] har vi udarbejdet forslag til en behandlingssalgoritme (**Figur 3**). Behandlingen skal varetages af læger med ekspertise i diagnostik, behandling og håndtering af IH og følge produktresuméet.

Inden behandlingsstart skal der optages anamnese og udføres en objektiv undersøgelse med hjerte-lungestetoskopi, måling af vægt, puls og blodtryk samt tages kliniske foto af hængiomet. Rutinemæssigt elektrokardiogram (ekg) har i stor udstrækning været taget inden behandling [23], men man kan argumentere for, at det ikke er nødvendigt hos alle [26]. Kun ganske få og sjældne ekg-abnormiteter kontraindicerer propranololbehandling, og risikopatienter med behov for ekg kan identificeres ud fra anamnese med bradykardi, arytmier, familiær disposition for kongenit hjertesygdom eller bindevævssygdom hos moderen.

Behandlingen skal monitoreres efter to uger og herefter hver 4.-8. uge. Monitoreringen består af objektiv undersøgelse med måling af vægt og puls samt hjerte-lungestetoskopi, vurdering af behandlingsrespons med klinisk foto og opmærksomhed på eventuelle bivirkninger [3-9]. Med korrekt monitorering og passende dosering er propranolol en sikker og effektiv behandling af spædbørn med IH.

ANDRE BETABLOKKERE

Andre systemiske betablokkere kan anvendes i behandling af IH. Der er publiceret studier med atenolol og nadolol, hvor man har fundet, at de kan sidestilles med propranolol [27]. Yderligere forskning på området er nødvendig.

TOPIKALE BETABLOKKERE

Timolol anvendes i stigende omfang topikalt til IH, og der findes flere retrospektive opgørelser med op til 731 patienter [11, 22]. Timololgel 0,5% har også været anvendt til restforandringer efter afsluttet propranololbehandling [9]. Evidensen for topikale betablokkere fremgår af et nyligt publiceret review [28], hvor man bl.a. refererer et randomiseret studie af Chan *et al* fra 2013, hvor topikalt anvendt timolol var bedre end placebo. Behandlingen er *off-label*, og man skal være opmærksom på, at selv lokalt anvendte betablokkere i sjældne tilfælde kan give systemiske bivirkninger særligt hos præmature og nyfødte med lav fødselsvægt [29].

ANDEN BEHANDLING

Systemiske og intralæsionelle kortikosteroider har tidli-

FIGUR 2

Hængiomet med superficiel og dyb komponent behandlet med propranolol. A. Dag 0 (opstart). B. Dag 1. C. Dag 65. D. Dag 180.



gere været anvendt i behandlingen af IH [5, 11]. Kortikosteroider kan bremse tumorvækst, men ikke fremme involutionen. Behandlingseffekten ligger væsentlig under effekten af propranolol, og steroidernes bivirkningsprofil begrænser også brugen [14, 17]. Steroider kan anvendes hos børn med kontraindikationer mod betablokkere eller i de sjældne tilfælde, hvor der ikke er behandlingseffekt af betablokkere.

Andre behandlingsalternativer som vincristin, interferon-alfa og cyclophosphamid har ligeledes potentielt alvorlige bivirkninger [5, 14].

Imiquimod er et immunmodulerende topikalt lægemiddel, som har været anvendt til overfladiske læsioner. Lokale bivirkninger begrænser brugen [14, 25]. Laserbehandling og kirurgi anvendes i særlige tilfælde [11, 14, 30].

Lasere er bedst egnede til overfladiske læsioner, ulcererende elementer eller persisterende telangiectasier [11, 14, 30]. Kirurgi kan være et behandlingsalternativ til små læsioner i kosmetisk følsomme områder [14]. Ligeledes anvendes kirurgi til restforandringer af ikke fuldt regredierede IH.

Forskellige angiogenesehæmmere såsom sirolimus afprøves i disse år til udvalgte vaskulære tumorer og malformationer, men endnu foreligger der ikke større datamateriale om effekt og sikkerhed.

DISKUSSION

Det er vigtigt at tage hensyn til såvel de funktionelle som de kosmetiske og dermed psykologiske konsekvenser af IH, når der tages beslutning om eventuel aktiv medicinsk behandling. Psykologiske konsekvenser (for både barnet og forældrene) ses oftest ved hæmangiomer centralt i ansigtet, ved stor subkutan komponent eller ved IH med telangiectasier. Mange IH efterlader ar og strukturelle forandringer, som er livslange. Tidlig behandlingsstart mindsker disse sequelae, hvorved de kosmetiske resultater bliver bedre, og korrigerende kirurgi potentielt kan undgås. Håndtering af patientgruppen kræver samarbejde mellem forskellige specialer, og der kan undervejs være behov for sår- og smertebehandling.

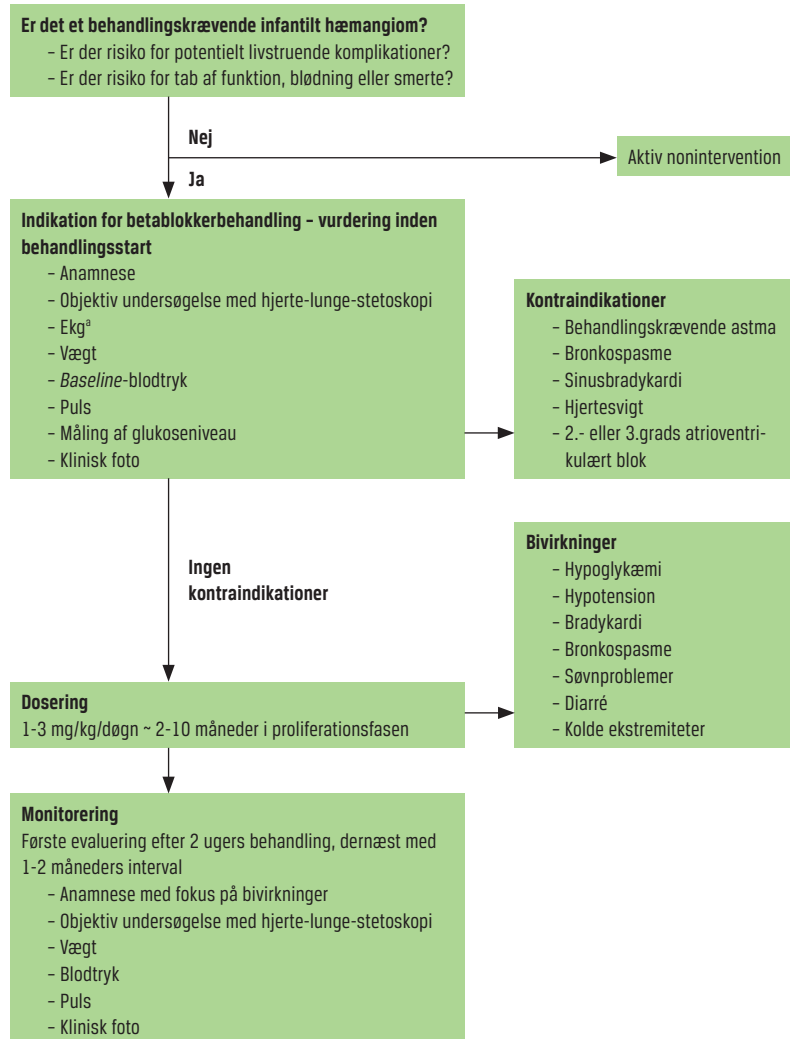
I dag iværksætter man på de fleste børneafdelinger behandling med systemisk propranolol i ambulant regi. Forslag til forprøver og opfølgning fremgår af Figur 3.

KONKLUSION

Propranolol er i dag førstevalgs medicinsk behandling til IH. *Watchful waiting* er dog fortsat en rationel tilgang til hovedparten af IH. Det er væsentligt, at alle læger, som møder disse børn, er vidende om naturhistorien og de aktuelle behandlingsmuligheder. I tvivlstilfælde anbefales henvisning af børn til en specialafdeling, hvor tilstanden ved behov kan vurderes på en tværfaglig hæmangiomkonference.

FIGUR 3

Behandlingsalgoritme.



a) For patienter med bradykardi, arytmi, familier disposition til kongenit hjertesygdom eller bindevævssygdom hos mor.

SUMMARY

Hanne Kalleklev Velure, Ulla Birgitte Hartling,

Anette Schuster & Annette Bygum:

Medical treatment of children with infantile haemangiomas

Ugeskr Læger 2017;179:V10160723

Infantile haemangioma is a benign vascular tumour seen in 4-5% of infants. It has a characteristic life cycle comprised by a proliferative phase and a spontaneous involution phase. Most infantile haemangiomas do not require intervention. Treatment is relevant when there is a risk of functional impairment or cosmetic disfigurement, or if the haemangiomas are painful and ulcerating. The beta blocker propranolol has been shown to be an excellent first-line treatment, and we present an algorithm for therapeutic decision and monitoring.

KORRESPONDANCE: Anette Bygum. E-mail: anette.bygum@rsyd.dk

ANTAGET: 21. december 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

term infants receiving topical timolol for infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2016;33:405-14.

30. Kaune KM, Lauerer P, Kietz S et al. Combination therapy of infantile hemangiomas with pulsed dye laser and Nd:YAG laser is effective and safe. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:473-8.

LITTERATUR

- Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:168-73.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Hemangioma Investigator Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
- Andersen IG, Rechnitzer C, Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Dan Med J* 2014;61(2):A4776.
- Betlloch-Mas I, Martinez-Miravete MT, Lucas-Costa A et al. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: a prospective study. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:806-15.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-e266.
- Holmes WJ, Mishra A, Gorst C et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:420-1.
- Laranjo S, Costa G, Parames F et al. The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. *Rev Port Cardiol* 2014;33:289-95.
- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-46.
- Oksiuta M, Matuszczak E, Debek W et al. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature. *Postepy Hig Med Dosw* 2014;68:1138-44.
- Xiao Q, Li Q, Zhang B et al. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence. *Pediatr Surg Int* 2013;29:575-81.
- Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013;131:99-108.
- Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010;146:1295-9.
- Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25:1245-53.
- Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015;136:e1060-e1104.
- North PE, Waner M, Mizeracki A et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11-22.
- Mihm MC, Jr, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol* 2010; 37(suppl 1):83-7.
- Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol* 2013;169:20-30.
- Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:898-903.
- Sagi L, Zvulunov A, Lapidot M et al. Efficacy and safety of propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a presentation of ninety-nine cases. *Dermatology* 2014;228:136-44.
- Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132:307-11.
- Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:567-70.
- Püttgen K, Lucky A, Adams D et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2016;138.pii:e20160355.
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.
- Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:182-91.
- Chinnadurai S, Snyder K, Sathe N et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- Yarbrough KB, Tollefson MM, Krol AL et al. Is routine electrocardiography necessary before initiation of propranolol for treatment of infantile hemangiomas? *Pediatr Dermatol* 2016;33:615-20.
- Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1045-9.
- Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2016;61:51-8.
- Frommelt P, Juern A, Siegel D et al. Adverse events in young and pre-