

Hemangiomen vanuit pediatrisch perspectief

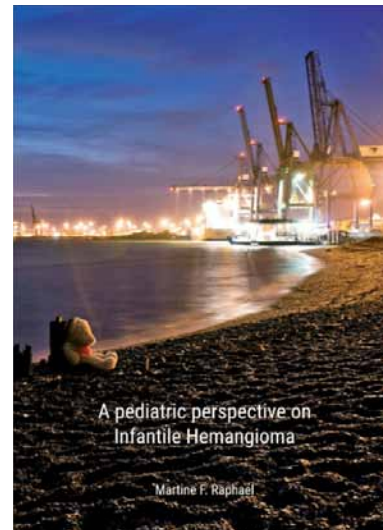
M.F. Raphael

*Kinderarts Hematoloog/Oncoloog, OLVG Oost,
Amsterdam*

*Correspondentieadres:
Martine Raphael
E-mail: mfraphael@icloud.com*

Op 30 juni 2016 promoveerde Martine Raphael aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld *A pediatric perspective on Infantile Hemangioma*. Haar promotoren waren prof. dr. M. Kon en prof. dr. S.G.M.A. Pasmans en de copromotoren dr. C.C. Breugem en dr. J.M.P.J. Breur.

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende goedaardige vasculaire tumoren op de kinderleeftijd. De meeste IH kennen een ongecompliceerd beloop en het beleid is dan ook in het algemeen afwachting. Een klein deel van de kinderen met IH ontwikkelt complicaties en dit vraagt om een actieve benadering. Een multidisciplinair team met ervaring in vasculaire tumoren stelt de diagnose en beslist daarmee welke kinderen behandeling



Cover proefschrift.

nodig hebben. Bij behandeling gaat de voorkeur uit naar het gebruik van bètablokkers. Doel van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven was om de zorg en behandeling voor kinderen met IH te optimaliseren.

DEEL I

In deel I wordt een historisch overzicht gegeven van de behandeling voor IH. Aanvankelijk werden hemangiomen effectief behandeld met bestraling totdat de bijwerkingen, zoals dystrofie, risico op kanker en groeivertraging, daarvan duidelijk werden. Bestraling wordt nu alleen nog gebruikt wanneer er geen andere behandelopties zijn en dan alleen met de laagst mogelijke bestralingsdosis. Hemangiomen in de proliferatiefase tonen een goede respons op de corticosteroiden, waarvan de kortermijnbijwerkingen over het algemeen reversibel zijn. Lasertherapie wordt voornamelijk gebruikt bij geïlcereerde hemangiomen of als behandeling van restlesies van hemangiomen, zoals erytheem en teleangiëctasieën. Immunosuppressieve medicijnen zijn werkzaam tegen IH maar tonen soms ernstige bijwerkingen en er zijn weinig studies gedaan in grote groepen patiënten. Ook chemotherapie (vincristine, bleomycine en cyclofosfamide) wordt gegeven als IH-behandeling, maar er zijn geen gestandaardiseerde protocollen. Chirurgische interventie kan soms nodig zijn in de vroege fase van behandeling, bijvoorbeeld als er functionele belemmeringen zijn in de groei van een hemangioom. In een later stadium wordt chirurgie soms aanbevolen als het gaat om het weghalen van restweefsel van het hemangioom dat in regressie is gegaan. De bètablokker propranolol is een effectieve behandelingsmethode die goed verdragen wordt, maar waarvan de veiligheid voor de patiënt nog onopgehelderd is.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een klinische studie bij patiënten met IH. Een cohort van 28 kinderen met IH werd behandeld met propranolol. Alle patiënten toonden een goede respons op de behandeling, ook bij hemangiomen na de proliferatiefase of bij kinderen ouder dan 1 jaar. We lieten zien dat 17 patiënten neveneffecten ondervonden van de behandeling, die soms zelfs ernstig van aard waren. Twee patiënten moesten door deze bijwerkingen de propranololbehandeling staken. We veronderstelden dat de bijwerkingen te verklaren waren door de lipofiele en niet-selectieve kenmerken van propranolol.

Met dat in gedachten genereerden we de hypothese dat atenolol, een hydrofiele beta-1-antagonist, wellicht deze bijwerkingen niet zou geven. Hoofdstuk 3 beschrijft de behandeling met atenolol van de twee eerder genoemde patiënten die door de bijwerkingen de propranolol niet verdroegen. Atenolol werd door deze twee patiënten goed verdragen, er werden geen bijwerkingen gezien en de hemangiomen reageerden goed op de therapie. Vervolgens vergeleken we in hoofdstuk 4 een cohort patiënten die behandeld werden met atenolol met het cohort kinderen uit hoofdstuk 2, dat propranolol kreeg. We konden laten zien dat van de 30 kinderen met IH die atenolol kregen er 27 klinische involutie hadden van het hemangioom in vergelijking met alle patiënten van de historische propranololgroep. In de atenolol groep waren de bijwerkingen minder ernstig en

minder frequent voorkomend. De voorzichtige conclusie was dan ook dat deze studie aantoonde dat atenolol net zo effectief was als propranolol in de behandeling van IH, maar dat atenolol waarschijnlijk minder vaak potentieel schadelijke of levensbedreigende bijwerkingen gaf.

DEEL II

In deel II wordt een kindergeneeskundige kijk gegeven op de richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van IH. Hoofdstuk 5 presenteert de cardiovasculaire resultaten van 109 patiënten die volgens ons behandelprotocol onderworpen werden aan onderzoeken voorafgaande aan de behandeling met bètablokkers en het onderzoek bij deze kinderen tijdens de behandeling. De resultaten toonden dat een ECG als uitgangswaarde voor behandeling meest waarschijnlijk niet van waarde is als patiënten geen afwijkende cardiale (familie) anamnese en een normale hartslag en bloeddruk voor start van de behandeling hebben. We suggereerden dat het belangrijker is om een accurate cardiovasculaire anamnese en een volledig lichamelijk onderzoek te verrichten als je patiënten met een potentiële contra-indicatie voor bètablokkers wilt identificeren. Daarnaast toonden we dat asymptomatische lage bloeddruk en significant lage bloeddruk gemist kunnen worden tijdens de follow-up als de consensusrichtlijn voor het gebruik van propranolol gevolgd wordt. Dit was een belangrijke bevinding aangezien het een bloeddrukdaling betreft bij gezonde kinderen met een normotensief cardiovasculair systeem en in de wetenschap dat er in de literatuur zorgen worden geuit over de onbekende werking van propranolol op het centraal zenuwstelsel bij IH-patiënten. Ten slotte lieten we zien dat wanneer je gestandaardiseerd naar bijwerkingen vraagt er in meer dan 80% van de kinderen bijwerkingen gemeld worden. Deze bevindingen moeten aanleiding zijn om kennis hierover te delen met professionals en verzorgers van de kinderen met IH.

Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van de bijwerkingen van behandelingen voor IH uit de literatuur. In totaal identificeerden we 254 studies met meer dan 10.000 patiënten onder te verdelen in 5 verschillende behandelregimes. Veel van deze therapeutische opties tonen bekende bijwerkingen tijdens de behandeling. Echter evidencebased onderzoek is schaars en de langetermijneffecten van deze medicatie werden veelal niet onderzocht in de IH-patiëntenpopulatie. Verder konden we vaststellen dat de farmacotherapeutische databases incompleet waren met betrekking tot informatie over de medicatie voor kinderen met IH.

DEEL III

Deel III van dit proefschrift beschrijft de uitgebreide differentiële diagnose van vaatafwijkingen en hun voorkomen in bepaalde syndromen. PHACES, een acroniem voor afwijkingen in de achterste schedel-



Martine Raphael na ontvangst van haar bul.

groeve, hemangioom, arteriële anomalieën, cardiale defecten, oogafwijkingen en supra-umbilicale raphe of sternumlesie, wordt gekenmerkt door een segmental hemangioom van het gelaat of hals. Cardiaal is er vaak een afwijking van de aorta boog, waarvan de coarctatie van de aorta het meest voorkomt. In hoofdstuk 7 bestudeerden we de gegevens van 286 kinderen gediagnosticeerd met een obstructie van de aortaboog om te zien of ze ook kenmerken van PHACES hadden. 9 kinderen in de groep van 164 patiënten hadden een hemangioom, van wie een patiënt de diagnose PHACES al had. In dit cohort kon geen significante associatie tussen een obstructie van de aortaboog en PHACES worden vastgesteld.

Hoofdstuk 8 is een case report van een ander type vaattumor, een congenitaal hemangioom, dat prenataal reeds aanwezig is. De diagnose en het behandelplan volgden uit overleg in een multidisciplinair team en de patiënt werd met behulp van echografie tijdens de zwangerschap en daarna gevolgd. In hoofdstuk 9 wordt beschreven dat het gebruik van de huidige behandelrichtlijn voor KHE met of zonder KMP nog niet terug te vinden is in de literatuur. Ondanks dat de Nederlandse KHE cases wel volgens de richtlijn werden behandeld, rapporteren de cases gevonden in de literatuur niet of nauwelijks uitkomst van de therapie volgens de richtlijn, omdat veelal hele andere therapieën werden gebruikt. Deze zeldzame aandoening kent een hoge morbiditeit en mortaliteit en om die reden is een prospectieve data verzameling als onderdeel van een internationale

registratie van belang om de huidige behandelrichtlijn te kunnen evalueren en aanpassen.

Concluderend tonen de studies in dit proefschrift dat propranolol een effectieve behandeling is voor patiënten met IH, maar dat veel patiënten ten gevolge van die behandeling bijwerkingen ondervinden. Atenolol zou een alternatief kunnen zijn omdat het een ander werkingsmechanisme heeft en wij konden laten zien dat het net zo effectief was maar waarschijnlijk minder frequent (ernstige) bijwerkingen geeft in vergelijking met propranolol.

Verder toonden we dat een ECG niet additioneel is als uitgangswaarde bij gezonde kinderen met IH zonder een belaste cardiale (familie) anamnese en een normale hartfrequentie en bloeddruk voor start met een bètablokker. We lieten zien dat de effecten van de behandeling met bètablokkers, op de bloeddruk, zowel tijdens de start als gedurende de follow-up evident kunnen zijn.

Tevens zagen wij dat meer dan 80% van de kinderen bijwerkingen ondervonden van de bètablokkertherapie. Deze kindergeneeskundige evaluatie van onderzoeken levert belangrijke informatie op waarmee de huidige richtlijn voor het gebruik van propranolol bij hemangiomen kan worden aangepast. Kennis over propranolol uit de literatuur bij volwassenen of bij kinderen met een cardiovasculair probleem zijn niet te vertalen naar de gezonde IH-populatie. Het veiligheidsprofiel van propranolol staat dan ook nog ter discussie op basis van het gebrek aan informatie over langetermijneffecten

en de aanwijzingen over CZS-bijwerkingen van bètablokkers in de literatuur. Helaas is het feit dat propranolol ontstaan is als serendipiteit (door toeval iets ontdekken waar men niet naar op zoek is) niet erkend, want anders zou dit eerst tot verder onderzoek hebben geleid alvorens het medicament te laten promoveren tot eerstelijns therapie.

Als hulpmiddel voor de behandelaren werd een overzicht van therapeutische mogelijkheden voor IH in kinderen gegenereerd uit de literatuur. Focus hierbij was om de effectiviteit, veiligheid en het monitoren van IH-patiënten tijdens behandeling te analyseren ten behoeve van het maken van keuzes voor de individuele patiënt. Andere medicijnen dan bètablokkers zijn waarschijnlijk minder effectief en

informatie over bijwerkingen en langetermijneffecten zijn ook hier niet beschikbaar, ook niet in farmacotherapeutische databases.

De prevalentie van PHACES-syndroom bij kinderen met een afwijking van de aortaboog, een case report over een congenitaal hemangioom en het beschrijven van kaposiform hemangioendothelioom waren onderdelen van dit proefschrift om het belang aan te geven te streven naar multidisciplinaire behandelteams in een beperkt aantal centra. Samenwerking op (inter-)nationaal niveau bij deze zeldzame en diverse groep van aandoeningen is belangrijk om alle facetten van zorg (diagnose, onderzoek en therapie) en research te standaardiseren, harmoniseren en evalueren.