



Risicovolle infantiele hemangiomen: indicaties voor behandeling

J. de Wit¹, E.J. Mendels², S.G.M.A. Pasmans³

Infantiele hemangiomen komen in Nederland voor bij 5-10% van de pasgeborenen en worden gekarakteriseerd door abnormale proliferatie van endotheelcellen en een afwijkende vasculaire architectuur. [1] Infantiele hemangiomen hebben een karakteristiek beloop en de diagnose wordt meestal gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Vaak zijn ze onschuldig en volstaat een expectatief beleid. Echter, in het geval van (potentiële) complicaties is bij 5-24% van de kinderen een actieve aanpak nodig om korte- en langetermijn-schade te voorkomen. [2-4] Sinds 2008 wordt behandeling met orale bètablokkers toegepast. [5] In dit artikel lichten wij de indicaties voor behandeling van infantiele hemangiomen met deze bètablokkers toe (tabel 1). [6]

ORALE BÈTABLOKKERS

Sinds 2008 zijn orale bètablokkers eerste keus behandeling voor infantiele hemangiomen op basis van indrukwekkende observaties ten aanzien van de werkzaamheid en tolerantie. [5] De sterk lipofiele, niet-selectieve bètablokker propranolol (merknaam Hemangirol) is geregistreerd voor de indicatie infantiël hemangioom. In Nederland wordt ook off-label gebruik gemaakt van de hydrofiele, selectieve bèta 1-blokker atenolol. De voorkeur voor behandeling met één van deze twee orale bètablokkers wisselt per expertisecentrum. In Nederland zijn de expertisecentra voor infantiele hemangiomen gelokaliseerd in het Radboudumc, UMC Utrecht, Amsterdam UMC en Erasmus MC. Wetenschappelijk onderzoek toont geen verschil in effectiviteit van de verschillende bètablokkers op infantiele hemangiomen, maar wel een gunstiger bijwerkingsprofiel van atenolol. [7] Zo passeert atenolol de bloed-hersenbarrière minder door zijn hydrofiele eigenschappen, waardoor wordt gedacht dat het risico op slaapverstoring en cognitieve bijwerkingen zou kunnen afnemen. Tevens is er een verminderd risico op bronchospasmen en hypoglycemie vanwege de selectieve bèta 1-receptor blokkade. Indien er pulmonale bijwerkingen door bronchoconstrictie te verwachten zijn, wordt in de herziene richtlijn Infantiele Hemangiomen (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) het gebruik van atenolol aanbevolen boven propranolol. [8] Daarnaast hoeft atenolol vanwege de langere halfwaardetijd dan propranolol slechts eenmaal daags te worden toegediend. Op dit moment wordt onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten bij kinderen met een infantiël hemangioom die in het verleden zijn behandeld met orale bètablokkers. Het

is belangrijk om aan ouders en/of verzorgers goede uitleg te geven over diagnose, eventuele behandelindicatie en voor- en nadelen van behandeling met orale bètablokkers. Dit is onder andere mogelijk via een illustratieve voorlichtingsfilm of de patiëntenvereniging (Hevas). [9,10]



WERKINGSMECHANISME

Orale bètablokkers verkorten het natuurlijk beloop, dat wil zeggen het tot stilstand brengen van de groei, en beperken het aantal complicaties bij infantiele hemangiomen. Er zijn diverse hypothesen over het werkingsmechanisme, waaronder vasoconstrictie, remming van angiogenese en inductie van apoptose. [11] Vasoconstrictie ontstaat door middel van remming van de stikstofmonoxide-synthese en -afgifte. Daarnaast leiden bètablokkers tot een neerwaartse regulatie van pro-angiogene factoren, zoals groeifactoren (vascular endothelial growth factor [VEGF] en basic fibroblast growth factor [bFGF]) en matrixmetalloproteinasen (MMP-2 en MMP-9), en tot een remming van de pro-angiogene cascades (extracellular signal-related kinases [ERK]/mitogen-activated protein kinases [MAPK]-cascade), waardoor de angiogenese wordt onderdrukt. Tenslotte induceren bètablokkers apoptose via Src en MAPK.

TOPICALE BÈTABLOKKERS

Topicale bètablokkers (off-label) zijn effectief gebleken bij de behandeling van oppervlakkige infantiele hemangiomen, waarbij timolol potenter is dan propranolol. Gebruik is enkel

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² (Kinder)dermatoloog, Centrum voor Kinderdermatologie/Centrum voor Zeldzame Huidziekten, afdeling Dermatologie – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

³ (Kinder)dermatoloog/immunoloog, hoogleraar Kinderdermatologie, Centrum voor Kinderdermatologie/Centrum voor Zeldzame Huidziekten, afdeling Dermatologie – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Namens de Werkgroep Vasculaire Afwijkingen Rotterdam (WEVAR).

Tabel 1. Behandelindicaties van infantiele hemangiomen

Behandelindicatie	Locatie/ type	Risico
1. Levensbedreigende infantiele hemangiomen	In/ rond de luchtwegen (sub-/supraglottisch, nasaal)	- Obstructie - Ademhalingsmoeilijkheden
	Hepatisch	Leverfunctiestoornissen
	Volumineus	- Hartinsufficiëntie - Hypothyreoïdie
2. Functiebedreigende infantiele hemangiomen	Periocular/ intraorbitaal	Visusproblematiek (lui oog, slechtziendheid, hangend ooglid, uitpuilend oog)
	Lippen/ rond de mond	Functiebeperking eten/ drinken
	Volumineus	- Problemen motorische ontwikkeling - Hypothyreoïdie
3. Ulceratieve infantiele hemangiomen	Gehele lichaam ((onder)lip, hoofd-halsgebied, luiergebied) Groot oppervlakkig	Pijn, bloedingen, littekens, overige restafwijkingen
4. Infantiele hemangiomen met (grote) kans op deformaties/ littekens	Gelaat (neus, lippen, oor, oog, glabella)	Latere deformatie/littekens
	Perianaal/ genitaal	
	Mammair (meisjes)	
	Grote kans op restafwijkingen	

effectief bij oppervlakkige infantiele hemangiomen die niet of nauwelijks boven het niveau van de huid uitkomen (<1-2mm hoogte) en geen diepe component hebben. Door onvoldoende diepe penetratie van topicale bètablokkers in het infantiel hemangioom wordt een eventueel diepe component namelijk niet geremd. Transcutane resorptie van topicale bètablokkers kan leiden tot systemische (neven)effecten, voornamelijk bij ulceratieve grote oppervlakkige infantiele hemangiomen.

BEHANDELINDICATIES VAN INFANTIELE HEMANGIOMEN

1. Levensbedreigende infantiele hemangiomen

De eerste behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer zij een vitale beperking (kunnen) geven. Zo kunnen infantiele hemangiomen bij de neus de ademweg bedreigen. Luchtwegbetrokkenheid van subglottische infantiele hemangiomen, vaak geassocieerd met 'segmentale' infantiele hemangiomen in het baardgebied, kunnen leiden tot een levensbedreigende luchtwegobstructie. Kinderen met meerdere cutane infantiele hemangiomen (gedefinieerd als ≥ 10) onder de leeftijd van 6 maanden hebben een verhoogd risico op klinisch relevante lever- en viscerale infantiele hemangiomen en moeten dan ook worden gescreend door middel van echografie van het abdomen. In het geval van ≥ 5 cutane infantiele hemangiomen onder de leeftijd van 6 maanden wordt geadviseerd om contact op te nemen met een expertisecentrum om te overleggen of een echografie van het abdomen zinvol is. In zeldzame gevallen zijn multifocale intrahepatische infantiele hemangiomen en/of volumineuze infantiele hemangiomen elders in het lichaam de oorzaak van high output hartfalen en/of schildklierdysfunctie. Op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek kan worden overwogen een patiënt te verwijzen naar Kindergeeskunde van het behandelend centrum om een eventuele cardiale insufficiëntie te beoordelen. Tevens dient zo vroeg mogelijk een TSH-screening te worden verricht vanwege het risico op een consumptieve hypothyreoïdie. [6,12]

2. Functiebedreigende infantiele hemangiomen

De tweede behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer zij een functiebeperking (kunnen) geven. Zo kunnen peri-oculaire en intraorbitale infantiele hemangiomen de visus bedreigen en de oorzaak zijn van amblyopie, astigmatisme of strabisme (figuur 1). Infantiele hemangiomen op de lip of rondom de mond kunnen van invloed zijn op de inname van voeding, al dan niet door ulceratie. Volumineuze infantiele hemangiomen in de nek kunnen invloed hebben op de nekmobiliteit.

3. Ulceratieve infantiele hemangiomen

De derde behandelindicatie is ulceratie van een infantiel hemangioom of een verhoogd risico hierop (figuur 2).

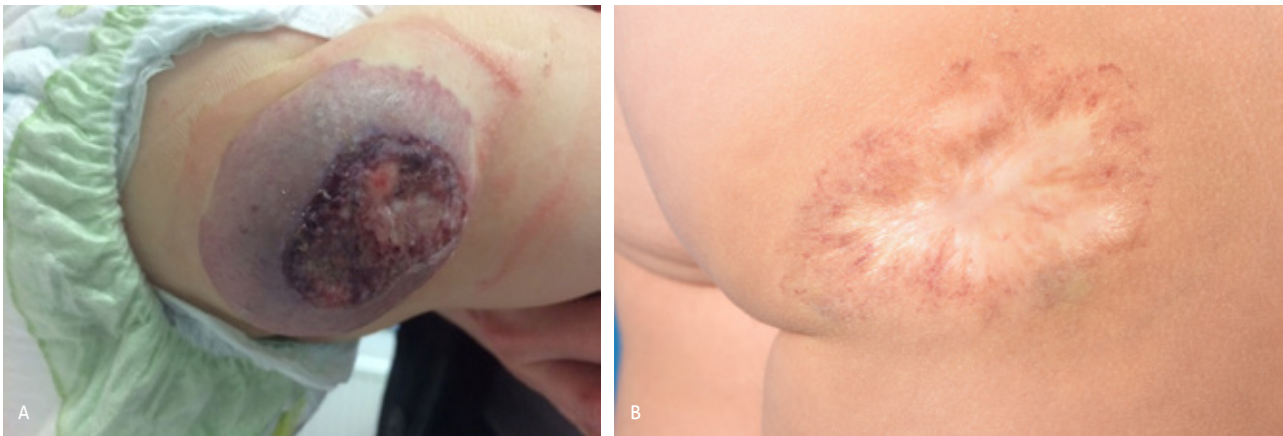


Figuur 1. Casus functiebedreigend infantiel hemangioom.

Diep infantiel hemangioom bovenooglid rechts met intraorbitale doorgroei.

Foto A vóór behandeling met orale bètablokker (maart 2022).

Foto B tijdens behandeling met orale bètablokker (september 2022).



Figuur 2. Casus geulcereerd infantiel hemangioom. Gemengd infantiel hemangioom bil/bovenbeen rechts met ulceratie. Foto A vóór behandeling met orale bètablokker (januari 2018). Foto B na behandeling met orale bètablokker (oktober 2020).

Ulceratie is de meest voorkomende complicatie en wordt gezien in ongeveer 10% van alle infantiele hemangiomen. Locaties gevoelig voor ulceratie zijn de onderlip, de hals en de anogenitale regio. Grote, 'segmentale', oppervlakkige infantiele hemangiomen zijn gevoeliger voor ulceratie dan kleine, focale of diepe infantiele hemangiomen. Ulceratie treedt op bij een gemiddelde leeftijd van vier maanden, veelal in de proliferatiefase, en kan aanleiding geven tot infectie en zelden bloedingen. Pijn is meestal de belangrijkste klacht. (Dreigende) ulceratie wordt niet enkel gekarakteriseerd door een wond, maar wordt ook gekenmerkt door voorstadiën hiervan, bestaande uit een wit/grijsverkleuring, erosie, schilfering of korstvorming. Een kind met een ulceratief hemangioom of een dreigende ulceratie dient met spoed verwezen te worden naar een expertisecentrum en dienen binnen twee dagen te worden beoordeeld voor behandeling met orale bètablokkers, pijnbestrijding en wondzorg.

4. Infantiele hemangiomen met (grote) kans op deformaties/ littekens

De laatste behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer er grote kans is op deformatie of littekenvorming. Deformatie kan het gevolg zijn van enerzijds grote infantiele hemangiomen of als zij gelokaliseerd zijn ter plaatse van de mammae bij meisjes of centraal in het gelaat, in het bijzonder ter plaatse van de neus, lippen, het voorhoofd, de wangen en oren. Van infantiele hemangiomen op de neus en lip is bekend dat regressie traag en vaak onvolledig kan zijn. Infantiele hemangiomen van het parotis-gebied zijn vaak groot en hebben de neiging om langzamer in regressie te gaan. Als kinderen verwezen zijn voor behandeling van hun infantiel hemangioom, blijkt dat er na involutie in meer dan de helft van de gevallen een cosmetisch storende restafwijking overblijft. [13,14]

CONCLUSIE

Ondanks het feit dat infantiele hemangiomen meestal een gunstig beloop kennen, zijn er indicaties die behandeling met orale bètablokkers vereisen. De herziene richtlijn Infantiele Hemangiomen (NVDV) adviseert deze behandeling in over-

leg met of in een expertisecentrum te starten. Behandeling dient zo vroeg mogelijk te starten, in ieder geval binnen twee weken nadat een patiënt wordt verwezen. Follow-up na start van orale en topische bètablokkers wisselt per expertisecentrum en dient in overleg met het gecontacteerde centrum plaats te vinden. Bij enkel een (potentieel) cosmetisch storend infantiel hemangioom, waarbij niet aan de absolute behandelindicaties wordt voldaan, adviseert de richtlijn dat men beter kan afzien van behandelen. Een behandeling met bètablokkers is namelijk alleen te rechtvaardigen bij een levensbedreigende situatie of in geval van risico op ernstige gevolgen, indien behandeling uitblijft. De mogelijkheid om eventuele cosmetisch storende restafwijkingen te voorkomen, biedt onvoldoende grond om behandeling als eerste keuze aan te bevelen. Dit geldt vooral omdat nog niet bekend is wat de langetermijneffecten zijn van behandeling met bètablokkers bij kinderen met een infantiel hemangioom, die verder een blanco voorgeschiedenis hebben. Toch vragen ouders en/of verzorgers steeds vaker om behandeling van esthetisch storende infantiele hemangiomen bij hun kind. Het is derhalve belangrijk het natuurlijk beloop, de verschillende vormen van en de kans op een restafwijking, en de voor- en nadelen van de behandeling goed te bespreken om tot een uiteindelijke gezamenlijke keuze tot wel of niet behandelen te komen. Daarnaast is het essentieel de absolute behandelindicaties te kennen om schade op korte- en lange termijn te voorkomen. Bij twijfel of er een behandelindicatie is of voor behandeling zelf kan overlegd en/of verwezen worden naar één van de landelijke expertisecentra.

TREFWOORDEN

infantiel hemangioom - vasculaire tumor - bètablokkers - therapie - kind

KEYWORDS

infantile hemangioma - vascular tumor - beta-blockers - therapy - infant

LITERATUUR

1. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(2):156-62.
2. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
3. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855-65.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
5. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.
6. Hevas. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen. 2017.
7. Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, et al. Oral atenolol versus propranolol in the treatment of infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2022;27(3):279-86.
8. Çiftçi Z, van der Vleuten CJM. Richtlijn Infantiele hemangiomen (samenvatting). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;4:31-35.
9. Infantiel hemangiomeen (aardbeievlek). <https://www.youtube.com/watch?v=V5BJqp3SrOo>. 2022.
10. Hevas. <https://www.hevas.eu/>.
11. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269-74.
12. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr*. 2016;178:24-33 e2.
13. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1239-43.
14. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1643-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Jill de Wit

E-mail: j.dewit.1@erasmusmc.nl