

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2014-09-01-D-128 Propranolol

Stand: August 2013

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname);.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	5
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews.....	7
Leitlinien	11
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	16
Literatur:	18

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff ;

Propranolol (HEMANGIOL®) 3,75 ,g/ml, Lösung zum Einnehmen ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Propranolol (Handelsname: Hemangiol®) zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Steroide (u.a. Prednisolon)
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Behandlung des Hämangioms: Lokale Therapien: Lasertherapie, Kryotherapie, chirurgische Intervention (Exzision) <i>Hinweis: Zulassung für Hemangiol besteht für eine systemische Therapie</i>
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nicht angezeigt
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Propranolol Hemangirol®	HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt: Lebens-oder funktionsbedrohendes Hämangiom Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).
Steroide; oral	
Beispielhaft Prednisolon Decortin®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: - andere Erkrankungen: z.B. [...] schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom,[...] (DS: c bis a)

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hämangiome**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **30.07.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR-HSC, NVL, AdkÄ. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **96** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **5** Quellen eingeschlossen. Durch die Handsuche wurden ergänzend **2** Quellen identifiziert und in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen (Ranchod 2005, Bennett 2001). Insgesamt ergab dies **7** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Cochrane Reviews

<p>Leonardi-Bee et al. 2011: Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin.</p>	<p>1. Fragestellung: To assess the effects of interventions for infantile haemangiomas.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Any child with single or multiple infantile haemangiomas including strawberry birthmarks, capillary haemangioma, haemangioma simplex, cavernous haemangioma, or ulcerated haemangioma, located on the skin.</p> <p>Intervention: We considered all types of interventions used in the treatment of infantile haemangiomas. The most commonly used interventions include the following :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lasers (including pulsed dye, argon, carbon dioxide, neodymium (Nd):YAG, and erbium); • steroids (administered topically, intralesionally, or systemically); • surgery (including excision and cryotherapy); and • other treatments (including imiquimod, interferon, bleomycin, vincristine, and propranolol). <p>Komparator: either placebo, “wait-and-see” control, or another intervention (e.g. systematic steroids versus laser therapy).</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Clearance, as assessed by a clinician, a subjective measure of improvement, as assessed by the parent or child. <i>Note:</i> Using pre- and post-treatment scores from a Likert or Likert-like scale. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Other measures of resolution, as assessed by a clinician, proportion of parents who consider their child still has a problem, proportion of children who consider they still have a problem, aesthetic appearance as assessed by physician, child, or parent, requirement for surgical correction, as assessed by a physician, adverse outcomes <p>Suchzeitraum: 2005-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs were eligible for inclusion in the systematic review (N= 271 participants)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • One randomised controlled trial (121 infants aged 1 to 14 weeks) compared pulsed dye laser (PDL) therapy versus the ‘wait and see’ approach. At one year PDL was significantly more likely to result in complete clearance. The risk ratio (RR) was 6.10 (95% CI: 1.89 to 19.64); however, there was no difference when clearance was defined as ‘complete or minimal residual signs’. Redness was significantly less pronounced in the PDL group, but no differences were seen for height or surface area. Significant increases in atrophy and skin hypopigmentation were seen in the PDL group. At 1 year follow-up the risks of atrophy (RR 3.46, 95% CI 1.36 to 8.77) and skin hypopigmentation (RR 3.05, 95%CI 1.57 to 5.93) were significantly increased more than 3 times in the PDL group as compared to the ‘wait and see’

	<p>group. However, no differences in complications were seen between the treatment groups. At 5 years follow-up, although the risk of atrophy was not significantly different between the groups (RR 2.03, 95% CI 0.94 to 4.39), significant increases in the risks of skin scarring (RR 1.75, 95% CI 1.11 to 2.77) and skin hypopigmentation (RR 1.90, 95% CI 1.13 to 3.18) were seen in the PDL group as compared to the 'wait and see' group.</p> <ul style="list-style-type: none"> • One very old RCT assessed radiation versus mock-radiation (100 infants less than 9 months of age and evaluated at 6 years follow-up); there was no significant difference in clearance at six years (RR 1.08, 95% CI 0.63 to 1.87) between the groups, irrespective of the size of the haemangioma and the skin color. The trial did not report adverse outcomes. However, the treatment is known to have major adverse effects. • In one small RCT (20 infants aged between 1 and 4 months) there was a significantly greater reduction in size of the haemangioma with oral prednisolone compared to intravenous methylprednisolone at three months (mean difference [MD] was 58 mm [95% CI 29.24 to 86.76]), and one year. Similar adverse events occurred in both groups. No significant differences in adverse events between the oral prednisolone and intravenous methylprednisolone. Although no difference in the participants growth factors (height and weight) were seen at 3 months, by 1 year participants in the oral prednisolone group had evidence of growth retardation as compared to the intravenous methylprednisolone group (weight, P = 0.003; height, P < 0.001). • In another small RCT (30 infants less than 6 months of age) there was a significant reduction in the surface area of the haemangioma with bleomycin compared to the control (RR 21, 95% CI 1.34 to 328.86). The trial did not report adverse outcomes. However, the treatment is known to have major adverse effects. <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>This review has found limited evidence from individual RCTs to support some of the existing interventions (corticosteroid and PDL) for infantile haemangiomas. There is a need for further high-quality RCTs to validate the findings from these studies, and RCTs to assess the effect of other treatments, in particular relating to propranolol.</i></p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Systematische Reviews

<p>Bennett et al. 2001 (Handsuche): Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas.</p>	<p>1. Fragestellung: To determine the efficacy of systematic corticosteroid therapy in treating enlarging, problematic cutaneous hemangiomas and to assess the relationship of dose to response and adverse effects.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with enlarging, problematic cutaneous hemangiomas</p> <p>Intervention: systemic corticosteroid therapy</p>

	<p>Komparator: ---</p> <p>Endpunkt: Response rate, rebound rate, adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: nicht angegeben</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): Es wurden 10 Fallserien mit insgesamt 184 Patienten eingeschlossen. Es wurden keine RCTs identifiziert.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response rate: Response rate was 84% (95%KI: 78%-89%; range: 60-100%). • Rebound rate: Rebound rate was 36% (95%KI: 29%-44%; range: 0-65%). • A significant difference between the mean prednisone equivalent daily dose administered to responders (3.0 mg/kg; 95%KI: 2.8-3.3) vs. nonresponders (2.1 mg/kg; 95%KI: 1.7-2.6) ($p < 0.001$). • No difference in duration of treatment or the occurrence of adverse effects in responders vs. nonresponders. • Adverse effects were reported in 35%. The most commonly reported adverse effects were behavior changes and irritability, cushingoid appearance, and transient growth delay. Other adverse effects reported included altered appetite and gastrointestinal tract upset. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Systemic corticosteroid treatment seems to be effective for problematic cutaneous hemangiomas of infancy.</i></p>
<p>Prasetyono & Djoenaedi, 2011: Efficacy of Intralesional Steroid Injection in Head and Neck Hemangioma: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung: To answer the question of whether intralesional steroid injection, including perilesional and infusion, is an effective and save alternative therapy or a complement to invasive management for head and neck hemangioma in the proliferative phase.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with head and neck hemangioma in the proliferative phase. Note: Age of participants ranged from 10 days to 4 years (mean: 4.17 month).</p> <p>Intervention: Intralesional steroid injection with or without other treatment modalities.</p> <p>Komparator: other treatment modalities (invasive management)</p> <p>Endpunkt</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1996-2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): 22(n=749)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Twelve of the 22 publications (total of 226 patients) mentioned the type of hemangioma; 149 (65.9%) lesions were of capillary type and mostly were found at the periorbital area, 51 (22.5%)

	<p>were of deep or cavernous type, and 26 (11.5%) were of mixed type. Indications of treatment are all of problematic hemangioma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six studies of a total of 641 patients (there were 2 patients with 2 lesions each) evaluated the percentage of reduction in volume and size after intralesional steroid injection with or without other treatment modalities (Table 2); 456 (71%) revealed excellent clinical response, 150 (23.4%) good, 19 (2.96%) poor, 14 (2%) no response, and 4 (0.6%) were lost to follow-up. • From the remaining publications (total of 108 patients), except 111 (2 patients), which did not evaluate the clinical response, 87 (82%) participants revealed improvement in signs and symptoms. • Three articles mentioned aesthetic evaluation and all stated good to excellent outcome. • Six studies (total of 22 patients) did not mention the complication of intralesional steroid injection. • Two publications (total of 24 patients) only mentioned the complications of steroid injections, which are conjunctival hemorrhage at the injection site, airway infection, and laryngeal granulations, but did not specify the number of patients who had those complications; thus, they were excluded in the calculation of numbers of complications. Systemic complications were mostly failure to thrive (1.7%), and local complications were mostly ulceration (1.4%). • In 22 publications (total of 749 participants), 296 (39.5%) patients received only intralesional steroid injection. In 5 cases, systemic steroid was used before and had been discontinued before receiving intralesional steroid infusion. The remaining cases received intralesional steroid injection with other treatment modalities, such as pulse dye laser, systemic steroids, topical steroids, interferon, and arterial embolization. <p>4. <i>Fazit der Autoren: Intralesional steroid injection is a good option for treating head and neck hemangioma at proliferative phase with relatively low complications.</i></p> <p>5. <i>Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The studies involved were retrospective and prospective case reviews
<p>Rizzo et al. 2009: Outcomes of Childhood Hemangiomas Treated with the Pulsed-Dye Laser with Dynamic Cooling: A</p>	<p>1. Fragestellung: To evaluate outcomes of hemangiomas treated with the most current laser technology.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Consecutive hemangioma patients (superficial or mixed superficial and deep hemangiomas)</p>

<p>Retrospective Chart Analysis</p>	<p>Intervention: 595-nm LP-PDL</p> <p>Komparator: ---</p> <p>Endpunkt: Color, sickness, adverse events</p> <p>Suchzeitraum: All consecutive hemangioma patients treated with LP-PDL for superficial or mixed superficial and deep hemangiomas in a laser surgery clinic specializing in the treatment of vascular lesions from January 2005 to September 2007 were screened</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): A total of 90 patients with 105 hemangiomas were included.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemangiomas were divided into two groups based on the presence or absence of a subcutaneous component; 65 superficial hemangiomas and 40 mixed lesions were identified. Mean duration of follow-up was 9.3 months (range 1–72 months): 8.1 months for superficial and 11.4 months for mixed hemangiomas. <p>Color:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fifteen of 65 (23%) superficial hemangiomas demonstrated complete clearance in color, and 38 (58%) demonstrated near-complete clearance; only two (3%) demonstrated minimal clearance. Of 40 mixed superficial and deep hemangiomas, six (15%) demonstrated complete clearance of color, 26 (65%) demonstrated near-complete clearance, and three (8%) had minimal change. Altogether, 81% of hemangiomas demonstrated better than 75% clearance of color <p>Sickness:</p> <ul style="list-style-type: none"> Of 65 superficial hemangiomas, 13 (20%) demonstrated no residual thickness, and 38 (58%) demonstrated near-complete resolution of thickness at the conclusion of treatment. Only two (3%) superficial hemangiomas demonstrated minimal change in thickness Of 40 mixed superficial and deep hemangiomas, only three (8%) demonstrated complete resolution of thickness, and 13 (33%) demonstrated near-complete clearance. No improvement was noted in one lesion, and 11 (28%) had minimal change in thickness. Overall, 64% of hemangiomas demonstrated near-complete or complete resolution in thickness. <p>Adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> There were no cases of atrophy or hypertrophic scarring. There was only one case of minor ulceration that developed after the onset of treatment and thus potentially could be a result of laser therapy. On the date of final treatment, hyperpigmentation was noted in four (6%) patients with superficial hemangiomas. Hypopigmentation was present on the date of final treatment in 10 (15%) and five (13%) patients with superficial and mixed hemangiomas, respectively.

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Early treatment of childhood hemangiomas with the 595-nm LP-PDL with dynamic cooling may reduce the proliferative phase and result in excellent rates of clearing and few adverse events.</i></p>
<p>Ranchod et al. 2005 (Handsuche): Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence.</p>	<p>1. Fragestellung: To systematically review the literature for corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy (HOI) and determine the relative efficacy and safety of oral, topical and intralesional corticosteroids.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Periorbital haemangioma of infancy (HOI) Intervention: oral, topical and intralesional corticosteroids Komparator: --- Endpunkt: Refractive error or visual acuity, side effects and complications of steroid delivery Suchzeitraum: 1970 through June 2003 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (<i>Gesamt</i>): Five case series with 41 patients.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Five patients received topical steroids and 25 patients received intralesional steroids. No patients treated with oral steroids met inclusion criteria for the study. • Patients receiving intralesional injections tended to demonstrate reduced astigmatism at follow up after treatment (21 of 28). • No data for topical steroids
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Intralesional injections may reduce refractive error, while the efficacy of topical steroids is unclear. Studies measuring objective ophthalmic data before and after treatment are sparse, and more studies are needed to determine the relative efficacy of different steroids. There are insufficient data to estimate the incidence of steroid side effects in patients treated with steroids for periorbital HOI or complications of intralesional injections in particular.</i></p>

Leitlinien

<p>AWMF, 2011: Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter.</p>	<p>Therapie:</p> <p>Die Indikation zum aktiven therapeutischen Vorgehen muss individuell gestellt werden.</p> <p><u>Therapieziele sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • der Wachstumstopp des Hämangioms, • die beschleunigte Rückbildung bei großen Hämangiomen und/oder • die Verhinderung oder Beseitigung funktioneller und ästhetischer Probleme (z.B. Auge). <p>Bei unkomplizierten Hämangiomen in unproblematischer</p>
------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lokalisation (Stamm, Extremitäten) ist keine Therapie erforderlich.

- Hämangiome in Problemzonen (Gesicht, Anogenitalregion), bei denen sich bei engmaschigen Kontrollen (Kontrollabstand 1 Woche pro vollendetem Lebensmonat) objektiv dokumentiertes Wachstum zeigt, sollen in diesem Frühstadium einer Behandlung unterzogen werden, um Komplikationen vorzubeugen. Dies gilt regelhaft für Hämangiome im Augenbereich (drohende Sichtbehinderung), Lippenbereich (geringe Rückbildungstendenz) und Nasenbereich (Nasendeformitäten - „Cyrano- Nase“). Im Einzelfall kann aufgrund des anamnestischen und klinischen Eindrucks auch eine sofortige Therapie ohne vorherige Kontrolle erforderlich sein.
- Häufig diskutiert wird die frühe Therapie im Brust- und Décolleté-Bereich beim weiblichen Geschlecht. Abzuwägen sind jedoch bei fehlenden Langzeitergebnissen Therapie-Nebenwirkungen auf den Brustdrüsenkörper, welche die Risiken des Abwartens übersteigen.
- Stärker proliferierende Hämangiome mit einer Fläche > 5% der Körperoberfläche oder bereits mit Komplikationen behaftete Hämangiome sollen zur Entscheidung über eine Therapie einem interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn kann entscheidend für den weiteren Verlauf sein.
- Bei Hämangiomen in der Stillstands- oder Regressionsphase ist in der Regel eine abwartende Haltung zu empfehlen. Wenn jedoch Komplikationen durch Ulzerationen zu befürchten sind, ist auch bei diesen Formen eine Therapie sinnvoll.

Lasertherapie

- Der Einsatz der flashlamp-pulsed dye laser (FPDL-) oder intense-pulsed-light (IPL)-Therapie ist in der Regel bei planen Läsionen indiziert. Je nach Ausdehnung des Befundes und Dauer des Eingriffs empfiehlt sich eine Oberflächen- (z.B. EMLA-Creme) oder Allgemeinanästhesie. Nebenwirkungen sind sehr selten. Die obligate Blauschwarzverfärbung durch Koagulation von Blutgefäßen verschwindet innerhalb von 14 Tagen, Narben treten in <1% der Fälle auf. Insbesondere anogenital besteht die Gefahr der Ulzeration mit Superinfektion.
- Der cw-Nd:YAG-Laser mit größerer Eindringtiefe ist perkutan unter Eiskühlung und in Sonderfällen intraläsional über Quartzfasern einsetzbar. Hierzu ist eine Allgemeinnarkose erforderlich. Ziel der Behandlung kann auch die Reduktion des Volumens sehr großer Hämangiome vor einem geplanten operativen Eingriff sein.

Kryotherapie

- Die Kryotherapie ist bei -30 Grad (elektrisch erzeugt) oder bei -196 Grad (flüssiger Stickstoff) möglich. Sie wird im Kontaktverfahren mit einer Eindringtiefe von 2 mm bis maximal 4 mm (abhängig von der möglichen Kompression des Hämangioms) und pro behandeltem Areal über 10-15 sec (elektrisch) resp. 5-10 sec (Stickstoff) appliziert und ist für die Behandlung von kleinen, planen Hämangiomen mit einer Fläche bis zu max. 1 cm Durchmesser etabliert. Hypopigmentierungen

(10-15%) und Narben sind bei sachgerechtem Einsatz selten, lange Einwirkzeiten können Nekrosen und Narben induzieren. Blasen- und Krustenbildung ist möglich. Oberflächenanalgesie mit EMLA-Creme ist möglich, aber in der Regel nicht erforderlich, da die Kühlung selbst analgetisch wirkt. Die Ergebnisse der Kryotherapie sind denen nach Lasertherapie vergleichbar.

Operative Therapie:

- Die Operation ist mit wenigen Ausnahmen keine primäre Therapie. Die Exzision stellt zwar häufig eine definitive Behandlungsoption eines Hämangioms dar, kommt jedoch durch die hohe Spontanregressionsrate und die Erfolge der frühzeitigen Kryo- und Lasertherapie nur noch in Einzelfällen in Betracht. Sie ist indiziert, wenn Komplikationen drohen, die durch konservative Verfahren nicht zu beherrschen sind, bei akut drohendem Funktionsverlust (Auge, Lippen), sofern technisch möglich, bei residuellen Hämangiomen und wenn die obligate Narbe keine ästhetische oder funktionelle Beeinträchtigung darstellen wird. Am behaarten Kopf ist eine Operation sinnvoll, wenn nach Abschluss der Regressionsphase kahle Stellen verbleiben oder sich ein erheblicher Gewebsüberschuss zeigt. Bei Hämangiomen im Nasen- und Lippenbereich ist im Residualstadium die (Teil-) Exzision nach vorheriger Volumenreduktion durch den cw-Nd:YAG-Laser zu diskutieren resp. nicht vermeidbar und sollte im 4.-5. Lebensjahr durchgeführt werden. Die primäre operative Therapie kommt ferner in Betracht, wenn hierdurch eine einzeitige Therapie möglich wird.

Systemische Therapieverfahren

- Bei großen, rasch proliferierenden und/oder komplizierten Hämangiomen, bei diffus wachsenden Hämangiomen im Gesicht oder der diffusen Hämangiomatose sind bei fehlenden therapeutischen Alternativen (Laser, OP), ggf. auch additiv systemische Therapiemaßnahmen indiziert.
- Bewährt hat sich der Einsatz von **Kortikosteroiden** in einer anfänglichen Dosierung von 2-5 mg Prednisolon äquivalent / kg KG / Tag. Die Ansprechrate liegt abhängig von der Dosis bei 65-85%, die Therapie ist über 2 Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion über mehrere Wochen je nach Therapie-Schema erforderlich. Bei zu rascher Dosisreduktion ist erneutes Wachstum (rebound) möglich. Eine Candida-Prophylaxe z.B. mit Nystatinsaft ist sinnvoll. Bei Nebenwirkungen ist eine beschleunigte Dosisreduktion möglich, Urinzucker-, Blutdruck- und ophthalmologische Kontrollen sind erforderlich. Eine anschließende temporäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist zu bedenken, zu substituieren und – ggf. auch anhand der Urin metabolite - zu überwachen. Abhängig von den Therapiedauer wird eine reversible Wachstumsverzögerung des Säuglings beobachtet. Das Risiko von Immunsuppression, sekundärer Katarakt (primäre Katarakt augenärztlich vorher ausschließen), Hypertension, Hyperglykämie und gastrointestinalen Problemen ist zu bedenken. Eine solche systemische Therapie bedarf der

	<p>Zusammenarbeit mit dem Pädiater.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ist der Verlauf trotz konsequenter Propranolol- und/oder Kortison-Therapie foudroyant, sind Zytostatika trotz fehlender gesicherter Erkenntnisse als ultima ratio einsetzbar. Dabei kommen Vincristin (0,05 mg/kg 1x/Woche i.v. über 4-6 Monate oder Endoxan (10 mg/kg über 3 Tage) in Frage, die Anwendung erfolgt niedrig dosiert im Sinne einer metronomischen antiangiogenen Therapie. • Von der Therapie mit Interferon-alpha ist wegen der Nebenwirkungen (Irritabilität, Neutropenie, erhöhte Leberwerte, spastische Diplegie in 25-30%) eher abzuraten. Sie ist – sofern indiziert - nie als Monotherapie, sondern in Kombination mit systemischen Steroiden einzusetzen, aktuelle Berichte empfehlen zudem eine langsame Steigerung der Dosis von initial 1Mio U/m² über Wochen auf 3Mio U/m². <p>weitere Therapieansätze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternative Therapieansätze werden hier wegen der häufigen Nachfrage erwähnt, obwohl bisher keine Belege für ihre Wirksamkeit vorhanden sind. • Eine topische Therapie mit potenten Kortikosteroidcremes ist für flache periorbitale Hämangiome beschrieben, kann jedoch zu Hautatrophien und systemischer Resorption führen. Auch die intraläsionale Injektion von Kortikosteroid- Kristallsuspension ist beschrieben, Kristallembolisationen als bedeutendste Komplikation limitieren jedoch ihren Einsatz. Die Anwendung von 5%iger Imiquimod- Creme scheint bei frühzeitiger Anwendung durch ihre antiangiogene Wirkung einen Wachstumsstopp von Hämangiomen herbeiführen zu können; randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor. Die Creme ist für das Kindesalter nicht zugelassen und führt regelhaft zu einer teils erheblichen lokalen Irritation. <p><i>Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie entspricht der Entwicklungsstufe S2k. Verfahren zur Konsensbildung war ein dreistufiges Delphiverfahren (Empfehlungen nur mit starken Konsens >95% eingeschlossen) • Keine Angabe des LoE/SoE.
<p>Zheng et al. 2010: Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.</p>	<p>TREATMENT OF HEMANGIOMAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small isolated or multiple skin lesions on the face in infants can be considered for early treatment using lasers or surgery to try to prevent progression into the proliferative phase. • Imiquimod is a novel immunomodifier, which can be used for small and intermediate-sized hemangiomas⁶ located in inconspicuous sites, with alternate day topical application, for a cycle of 3 to 5 months. The advantages are the ease of use, controllability, safety, and lack of local irritation or systemic effects. The disadvantage is that it may cause hyperpigmentation; thus care has to be taken for application on the face for aesthetic reasons. • Laser therapy is indicated for treatment of superficial proliferating hemangiomas. This mode of therapy may accelerate the regression and reduce the size of the lesion, creating favorable situations for subsequent treatments If the

	<p>lesion continues to enlarge during laser therapy, supplementary pharmacotherapy should be considered. The advantage of laser therapy is the simplicity of use, which can be repeated at an interval of 2 to 4 weeks. The choice of laser should be based on the location, size, and depth of the lesion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug therapy is indicated for mixed hemangiomas, proliferative hemangiomas, and hemangiomas that affect vital organs or are lifethreatening. • Oral corticosteroid has been used for more than 30 years, and has been the firstline treatment for severe problematic hemangiomas during the past years. The effective rate is 84%,⁹ with a significant relationship between dosage and effectiveness. The best results are observed for patients aged 6 months and younger; the older the age, the poorer the treatment outcome. Oral prednisolone is more effective than intravenous injection of methylprednisolone. • For more localized hemangiomas, such as orbital or parotid lesions, intralesional steroids can be very effective. • Pingyangmycin (bleomycin A5) has been administered intralesionally for hemangiomas based specifically on a high sclerosing effect on vascular endothelium, with greater than 90% success rate¹² and 49% complete resolution. It has been proven to be an easy, safe, and effective therapeutic modality in complicated cutaneous hemangiomas¹³ and suitable for proliferative hemangiomas which respond poorly to steroids and/or laser therapy. • For hemangiomas that are unresponsive to steroids or rebound after steroids, vincristine can be very effective. • Alpha-interferon has been shown to be effective ¹⁵ but can have a serious side effect of spastic diplegia, which is permanent and disabling. This drug is not recommended except in cases in which other drugs have been ineffective.
	<p><i>Hinweise:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich folgende Angaben zur Methodik: <i>'Based on the clinical and basic research and current literature, the Chinese Division of Oral and Maxillofacial Vascular Anomalies formulated a treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck, which will be modified and updated periodically based on new medical evidence and research.'</i> • Keine Angaben des LoE/SoE. • Übertragbarkeit fraglich

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	hemangioma* or haemangioma*:ti,ab,kw or strawberry next mark*:ti,ab,kw or strawberry next birthmark*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#2	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	71
#3	#1 or #2: from 2008 to 2013	26

Cochrane Reviews [3], Other Reviews [1]

MEDLINE (PubMed) am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Hemangioma"[Mesh]	27926
#4	Search (hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract]	17013
#5	Search strawberry mark*[Title/Abstract]	18
#6	Search strawberry birthmark*[Title/Abstract]	8
#7	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6)	32540
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))	152653
#9	Search (#7 AND #8)	95
#12	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	127
#13	Search (#12 OR #9)	171
#14	Search (#12 OR #9) Filters: published in the last 5 years	83

#14: 79 nach Dublettenkontrolle

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 30.07.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Hemangioma"[Mesh]	27926
#4	Search (hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract]	17013
#5	Search (strawberry mark*[Title/Abstract]) OR strawberry birthmark*[Title/Abstract]	18
#6	Search #1 OR #2 OR #3	32538
#7	Search guideline*[Title]	46356
#8	Search #6 AND #7	20
#10	Search (("Hemangioma"[Mesh]) OR ((hemangioma*[Title/Abstract]) OR haemangioma*[Title/Abstract])) OR strawberry mark[Title/Abstract] Filters: Practice Guideline; Guideline	7
#11	Search #8 OR #10	23
#12	Search #11 Filters: published in the last 5 years	10

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, AdkÄ, NVL, DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und NIHR-HSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen „hemangioma, strawberry mark“ in verschiedenen Variationen gesucht. Ergänzend erfolgt eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Recherche ergab insgesamt **96** Quellen.

Literatur:

Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001; 137 (9): 1208-13.

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie. Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. S2k Leitlinie. Stand: 11/2012. AWMF Leitlinien Registernr. 006/100. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Haemangiome_112012-122014.pdf, Zugriff am 30.07.2013.

Leonardi BJ, Batta K, O'Brien C, Bath Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD006545.

Prasetyono TO, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection in head and neck hemangioma: a systematic review. *Ann Plast Surg* 2011; 66 (1): 98-106.

Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 (9): 1134-8.

Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Cantatore-Francis JL, Bernstein LJ, Geronemus RG. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatol Surg* 2009; 35 (12): 1947-54.

Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, Zhang ZY, Suen JY. Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head Neck* 2010; 32 (8): 1088-98.