

Protocol behandeling van bedreigende infantiele hemangiomen met β -blokkers

Versie: december 2022

Auteurs: Dr. M.F. Raphael, kinderarts-oncoloog; dr. M.A. Middelkamp Hup, dermatoloog; dr. A.A. Meesters, dermatoloog; dr. C.E.L. Hoekstra, KNO arts, dr. C.A. Bennebroek, oogarts; dr. E. Van den Berg, neuroloog; dr. C.C. Breugem, plastisch chirurg; dr. O. Lapid, plastisch chirurg; mw. H.A.L. Roos, physician assistant; dr. L.C. Burlage, AIOS Plastische chirurgie

Betrokken: Prof. dr. C.M.A.M. van der Horst, plastisch chirurg

Versie april 2015:

A.E.J. Hendriks, AIOS kindergeneeskunde; C. Sleeboom, kinderchirurg; M.F. Raphael, kinderarts-oncoloog.

Index

Algemene inleiding	3
Achtergrond.....	3
Differential diagnose	3
Geassocieerde aandoeningen	4
Segmentaal IH.....	4
PHACES	4
LUMBAR.....	7
Diagnostische overwegingen	7
Behandeling	8
Indicaties en contra-indicaties.....	8
Behandelopties.....	9
Subglottisch hemangioom.....	11
Atenolol behandeling	12
Screening kinderarts.....	12
(Poli)klinisch instellen op medicatie	13
Dosering.....	13
Poliklinisch: organisatie	14
Klinisch: organisatie.....	14
Hemangiol behandeling	16
Achtergrond.....	16
Poliklinisch	13
Klinisch	14
Poliklinisch vervolg	17
Duur van behandeling	18
Bij bijwerkingen of complicaties	18
Lijst met afkortingen	198
Referenties	209
Appendices	22
Appendix A: Stroom diagram	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd. 2
Appendix B: Aanvullende informatie voor de arts	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Appendix C: Informatie voor ouders en verzorgers over Hemangiol behandeling.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd. 5

Appendix D: Normaalwaarden vitale parameters.....	31
---	----

Algemene inleiding

Dit protocol betreft een aanvulling op het Consensus document voor de behandeling van infantiele hemangiomen.¹ Het Amsterdam UMC, locatie AMC is een van de expertise centra op het gebied van vasculaire afwijkingen in Nederland.

Achtergrond

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende benigne tumoren op kinderleeftijd, met een prevalentie van 10% in het 1e levensjaar. Predisponerende factoren zijn: prematuriteit, laag geboortegewicht, vrouwelijk geslacht en het kaukasische ras. De voorkeurslokalisaties zijn het hoofdhalsg gebied en de romp. Bij ongeveer 10% van de patiënten met IH is er sprake van substantiële morbiditeit en is behandeling aangewezen.² Voor meer gedetailleerde achtergrond informatie zie appendix B.

Natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen

Infantiele hemangiomen ontstaan in de eerste 2-6 weken na de geboorte. Moleculaire, cellulaire en hormonale veranderingen leiden tot een excessieve proliferatie van immature endotheelcellen. Het beloop is grillig en wordt gekenmerkt door snelle proliferatie gedurende 3-9 maanden. Hierna volgt een plateaufase en dan een fase van langzame regressie gedurende 3-7 jaar. Van alle IH gaat per jaar 10% spontaan in regressie, waardoor vóór het 9e levensjaar 85-90% geïnvolueerd is. Bij 50% van de patiënten blijven restverschijnselen bestaan, zoals littekens, vetweefsel, atrofie of teleangiëctasieën.²

Achtergrond behandeling met β -blokkers

Meerdere kleine studies en recente RCT's hebben een gunstig effect van β -blokkers op hemangiomen aangetoond.³⁻⁵ Het precieze werkingsmechanisme van de β -blokker bij hemangiomen is tot op heden onbekend.^{6,7} Als gevolg van de behandeling met propranolol kunnen de volgende bijwerkingen optreden: hypoglycemie, bronchiale hyperreactiviteit, hypotensie, gedragsveranderingen, onrustige slaap, hoofdpijn, obstipatie/diarree.^{8,9} Vanwege het bijwerkingenprofiel raden sommige centra aan om het non-selectieve lipofiele propranolol te vervangen door het β 1-selectieve hydrofiele atenolol.¹⁰

Differentiaal diagnose

Op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek dient onderscheidt gemaakt te worden tussen de volgende differentiaal diagnose^{11,12}

- Infantiel hemangioom
- Vasculaire malformatie
 - o capillair
 - o veneus
 - o lymfatisch
 - o arterioveneus
 - o gemengde typen
- Congenitaal hemangioom
 - o Rapidly involuting (RICH)
 - o Noninvoluting (NICH)
 - o Partially involuting (PICH)

- Kaposiform haemangioendotheliom
- Tufted angioma
- Angiosarcom

Geassocieerde aandoeningen

Het infantiel hemangioom komt oppervlakkig, diep of gemengd voor en kan nodulair of segmentaal zijn. Het infantiel hemangioom kan geassocieerd zijn met systemische aandoeningen, afhankelijk van de locatie en vorm van het hemangioom (zie tabel in appendix B).²

Hemangiomen in het baardgebied gaan soms gepaard met hemangiomen van de luchtwegen, welke voor ademobstructie kunnen zorgen. Grote segmentale hemangiomen in het gezicht kunnen wijzen op het **PHACES syndroom** (acroniem voor malformatie fossa posterior, hemangioom, arteriële anomalieën, cardiale defecten, oogafwijkingen, sternum afwijkingen).⁸

Segmentale hemangiomen op de onderste lichaamshelft, met name lumbosacraal, ter hoogte van de midline en perineaal kunnen passen bij het **LUMBAR syndroom** (acroniem voor (Lower body) Hemangioom, Urogenitale anomalieën, Myelopathie, Bot deformiteiten, Anorectale malformaties en Arteriele anomalieën, Renale anomalieën).¹³ Een ander acroniem voor het LUMBAR syndroom is het PELVIS syndroom. Bij bepaalde presentaties of bij meer dan 10 hemangiomen dient aanvullende diagnostiek te worden verricht, zie sectie voorbereiding en stroomdiagram appendix A.

Segmentaal IH

Een IH op bepaalde locaties kan geassocieerd zijn met unieke onderliggend lijden. Het morfologische IH-subtype 'segmentaal', komt relatief minder vaak voor, maar heeft een hoger risico op onderliggend lijden.²¹ De term 'segmentaal' hemangioom beschrijft een hemangioom dat een bepaald anatomische gebied/segment bestrijkt en vaak plaque-achtig en vlak is. De term segmentaal wordt gebruikt om de morfologie van hemangiomen te beschrijven die het vaakst worden waargenomen in verband met het PHACE-syndroom.²²

Deze hemangiomen kunnen zich manifesteren als een solitaire, samenvloeiende plaque of kleine individuele papels geclusterd in een segmentaal distributie patroon. In pasgeborene kunnen segmentale hemangiomen een uniek vertoon hebben en zich uiten als teleangiëctastieën of als een licht erythemateuze patch. Het is belangrijk om deze vroege uitingen van een segmentaal IH te herkennen, aangezien deze vaak verward met capillaire malformaties of "wijnvlekken".²²

PHACES

Het bekendste voorbeeld van syndromale IH is PHACES (Online Mendelian Inheritance in Man database [OMIM] #606519) waarbij grote, >5cm kenmerkende segmentale IH op het gezicht geassocieerd zijn met ontwikkelingsdefecten van de cerebrovasculatuur, cardiovasculatuur, ogen en de thoraxwand.

Het acroniem PHACES staat voor **P**osterior fossa brain malformations, **H**emangiomas, **A**rterial anomalies, **C**ardiac defects, **E**ye anomalies, and **S**ternal clefting or supraumbilical raphe (Frieden, Reese, & Cohen, 1996).

De exacte incidentie van het PHACES syndroom is niet bekend. Het is PHACES syndroom is zeldzaam, maar waarschijnlijk minder zeldzaam dan het syndroom van Sturge-Weber (met een geschatte geboorteprevalentie tussen 1 op de 20.000-50.000).²³

PHACES presenteert zich sporadisch zonder familiale overerving. PHACES komt vaker voor bij meisjes met een verhouding tussen meisjes en jongens van 4 : 1. Circa 30% van de pasgeborene met grote hemangiomen in het gezicht voldoen aan de diagnostische criteria voor definitieve PHACES. Zwangerschappen van een PHACES kind worden vaker gecompliceerd door pre-eclampsie, placenta previa en een miskraam wanneer dit wordt vergeleken met incidenties in de algemene bevolking.²⁴

De diagnose PHACES syndroom wordt gesteld aan de hand van onderstaande criteria, zie tabel 1.

Tabel 1. Diagnostische criteria PHACES		
Definitie PHACES syndroom		
1. Een IH > dan 5 cm op het hoofd inclusief scalp PLUS 1 major criteria of 2 minor criteria		
2. Een IH op de nek, thorax, bovenste gedeelte romp of proximale bovenste extremiteit PLUS 2 major criteria		
Mogelijk PHACES syndroom		
1. Een IH > dan 5 cm op het hoofd inclusief scalp PLUS 1 minor criteria		
2. Een IH op de nek, thorax, bovenste gedeelte romp of proximale bovenste extremiteit PLUS 1 major criteria of 2 minor criteria		
3. Afwezigheid van IH PLUS 2 major criteria		
Orgaan systeem	Major criteria	Minor criteria
Arteriële afwijkingen	Anomalie van grote cerebrale of cervicale slagaders inclusief a. carotis interna, a. cerebri mediana, a. cerebri anterior, a. cerebri posterior of het vertebrobasilaire systeem Dysplasie van grote cerebrale slagaders Arteriële stenose of occlusie met of zonder moyamoya collateralen Afwezigheid of matig-ernstige hypoplasie van de grote cerebrale en cervicale slagaders Aberrante origo of verloop van grote cerebrale of cervicale slagaders met de uitzondering van gewone boogvarianten zoals een 'bovine arch' Persisterende carotis-vertebrobasilaire anastomose (a. proatlantale, a. segmentalis, a. hypoglossus, a. otica, a. trigeminus)	Aneurysma van een cerebrale slagader
Structurele brein afwijkingen	Posterieure fossa hersenafwijkingen Dandy-Walker complex Andere hypoplasie/dysplasie van de midden en/of achterste hersenen	Midline hersenafwijkingen Malformatie van corticale ontwikkeling
Cardiovasculair	Aortaboog anomalieën Coarctatio van de aorta Dysplasie Aneurysma Afwijkende oorsprong van de a. subclavia met of zonder een vasculaire ring	Ventriculair septum defect Rechter aortaboog/dubbele aortaboog Systemische veneuze anomalieën
Oog afwijkingen	Afwijkingen in het posterieure segment Aanhouden hyperplastisch primair glasvocht	Afwijkingen aan het anterieure segment

	Aanhoudende foetale vasculatuur Retinale vasculaire anomalieën 'Morning glory disc' anomalie Nervus opticus hypoplasie Peripapillair staphyloma	Microftalmie Sclerocornea Coloboom Staar
Ventraal/midline	Anomalie van midline thorax en abdomen - Sternum defect - Sternum pit - Sternale spleet (cleft) - Supraumbilical raphe	Ectopisch schildklier hypopituitarisme Midline sternum papel/hamartoom

Bron: aangepast van Valdebran et al. 2020 en Garzon et al. 2016

Aanvullend onderzoek:

Bij de eerste verdenking op een PHACES syndroom, dienen de volgende stappen poliklinisch worden ondernomen:

- Echo sternum (<3mnd) en/of X-sternum (>3mnd)
- MRI/MRA cerebrum + hals- en boogvaten*
- Consult kindercardioloog + echo cor
- Consult oogarts
- Zo nodig consult KNO indien het hemangioom in de mond/baard regio gelokaliseerd is of anderszins luchtweg of intake problemen te verwachten zijn

Het streven is om bovenstaande work up af te ronden binnen de eerste 2 weken na het eerste polibezoek. In principe is de specialist die de verdenking stelt, verantwoordelijk voor het adequaat vervullen van de work-up. Hierbij is het belangrijk dat er zeer laagdrempelig overlegd wordt met het specialistisch team.

*MRI/MRA wordt aangevraagd via een dagbehandelingscontact en daarna mail sturen naar kinderplanning@amsterdamumc.nl. In het geval van een aanvraag MRI/MRA PHACES kindje moet deze binnen 2-3 weken gebeuren. Indien geen plek, dan valt er een ander kindje af om plek te creëren. Indien afwijkend MRI/MRA, dan pas ICC kinderneurologie.

LUMBAR

Wanneer segmentale hemangiomen zich op het onderlichaam bevinden, kunnen deze geassocieerd zijn met aangeboren afwijkingen, beschreven als LUMBAR syndroom. LUMBAR is heel zeldzaam met een gerapporteerde preventie van <1 op 1.000.000 (OphraNet).

Het acroniem **LUMBAR** staat voor **L**ower body hemangiomas, **U**rogenital anomalies, **M**yelopathy, **B**one deformities, **A**norectal malformations/**A**rterial anomalies, **R**enal anomalies. Ulceraties, die zeer vaak voorkomen bij IH in LUMBAR, hebben de neiging om agressief en destructief te zijn.

Andere termen voor IH op het onderlichaam met geassocieerde afwijkingen zijn het **SACRAL** syndroom (**S**pinal dysraphism, **A**nogenital anomalies, **C**utaneous anomalies, **R**enal and urologic anomalies, associated with **A**ngioma of **L**umbosacral localization; Stockman et al. 2007) en **PELVIS**

Hemangiomen protocol met atenolol en hemangiol, december 2022

syndroom (**Perineal hemangioma, External genitalia malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, and Skin tag**; Girard et al. 2006). Er bestaat consensus dat het gebruik van de term LUMBAR de voorkeur heeft.

Aanvullend onderzoek

Voor patiënten met segmentale IH's van het perineum/genitaal regio, de bilspleet of het lumbosacrale gebied (met of zonder IH's van de onderste extremiteit) moet beeldvorming voor LUMBAR syndroom overwogen worden.^{26,28}

Bij verdenking op LUMBAR is het advies een echo myelum (voor kinderen met een gecorrigeerde leeftijd van <6 maanden, oudere kinderen een MRI) te maken met als vraagstelling 'aanwijzingen myelopathie, spinale dysraphie, tethered cord of lipomyelomeningocele' en een Doppler-echografie van het abdomen en bekken als eerste screening op afwijkingen op zoek naar urogenitale of renale anomalieën, anorectale malformaties of vesicorenale afwijkingen.^{26,27}

Bij een klinisch hoge verdenking op LUMBAR, dat wil zeggen dat er geassocieerde markers van dysrafisme (bijv. sacrale kuiltje, skin tag, plukje haar of lipoom), wordt een MRI myelum met vraagstelling myelopathie, spinale dysraphie of tethered cord of lipomyelomeningocele geadviseerd voor meer definitie ongeacht de uitkomst van de uitslag van de echografie.

Diagnostische overwegingen

Bij twijfel over diagnose

- Overleg bij twijfel over de differentiaal diagnose met een van de leden van het AVA team
- Echo doppler om onderscheid te maken met veneuze malformaties (IH vertonen hoge flow)
- Een biopsie is zelden nodig, alleen in overleg met gespecialiseerd team
- Overig bloedonderzoek alleen op indicatie (Baseline glucosewaarden en glucose controles tijdens behandeling met hemangiol zijn alleen nodig bij pre- en/of dysmatuere zuigelingen, bij zuigelingen met 'failure to thrive' of een voorgeschiedenis van hypoglycemieën)
- Overleg met kindercardioloog bij verdenking hartafwijking, hemodynamisch belangrijk hemangioom, aanwijzingen voor ritmestoornis (bij o.a. trage hartslag of positieve familieanamnese) of (relatieve) contra-indicaties voor β -blokkers.

Bij specifieke presentaties

- Echo lever bij 10 of meer IH (risico viscerale hemangiomen)
- Screening hypothyreoïdie bij grote intra hepatische IH
- Verwijzing KNO arts bij een hemangioom in de baardregio in verband met een verhoogd risico op tevens subglottisch hemangioom
- Een subglottisch hemangioom zal zich eigenlijk altijd presenteren via de KNO-arts omdat dit gediagnosticeerd wordt (bij een kind dat zich gepresenteerd heeft met een inspiratoire stridor) middels een diagnostische laryngotracheoscopie onder narcose.
- Overleg met oogarts in het geval van periorbitaal infantiel hemangioom (zie tabel appendix B)

Behandeling

Indicaties en contra-indicaties

Om de indicatie voor behandeling te bepalen worden de volgende factoren in acht genomen:

- (risico op) Functionele bedreiging
- Locatie of vorm
- Restafwijkingen, tijdelijke of blijvende deformatie, soms met psychosociaal leed tot gevolg
- Ontstaan van complicaties of pijn

Deze keuze kan ingewikkeld zijn, met name gezien het beloop niet altijd goed te voorspellen is. Derhalve kan overleg met een gespecialiseerd team van belang zijn.

In overeenstemming met het consensus document zijn de indicaties voor behandeling ¹ :

- Levens- en functiebedreigende IH (bijv. IH die visusproblemen kunnen veroorzaken, ademhalingsmoeilijkheden (kunnen) geven t.g.v. lokalisatie in de luchtweg, congestief hartfalen veroorzaken, of wanneer de lever is aangedaan. IH die hypothyreoïdie geven.)
- IH in bepaalde anatomische locaties die vaak permanente littekens of deformaties achterlaten, speciaal bij de neus, lippen, oor, ogen, in het gebied tussen de wenkbrauwen, rondom de tepel (vooral bij meisjes)
- IH met (dreigende) ulceratie
- Gesteelde (pedunculated) IH, want die laten vaak veel fibro-fatty tissue achter na involutie
- Peri-anale / genitale IH met (dreigende) ulceratie
- Grote volumineuze IH (in het gelaat), vooral die met een prominente oppervlakkige component. Die geven later vaak teveel fibro-fatty tissue en/of cutis laxa
- Bij kleinere en oppervlakkige IH in zichtbare gebieden, bijvoorbeeld in het gelaat en op handen kan voor een cosmetische indicatie topicale behandeling overwogen worden
- Bij kinderen met simpele hemangiomen is geen behandeling aangewezen

Contra-indicaties (overgenomen uit consensus document ¹):

Absolute contra-indicatie voor bètablokkers

- Sick-sinussyndroom inclusief sino-atriaal blok, tweede- en derdegraads AV-blok, cardiogene shock.

Relatieve contra-indicaties

- Pulmonale klachten in de voorgeschiedenis (bronchusobstructie, astma, IRDS, BPD; NB dit geldt minder strikt voor atenolol)
- (Aangeboren) hartafwijkingen; altijd in overleg met kindercardioloog
- Hypotensie (kind 0–3 maanden < 65/45 mmHg, kind 3–6 maanden < 70/50 mmHg, kind 6–12 maanden < 80/55 mmHg), zie appendix D
- Bradycardie (kind 0–3 maanden < 100 bpm, kind 3–6 maanden < 90 bpm, kind 6–12 maanden < 80 bpm), zie appendix D
- Ernstige verstoringen van de perifere arteriële bloedsomloop
- Prematuren bij wie de gecorrigeerde leeftijd van 5 weken niet bereikt is (de gecorrigeerde leeftijd wordt berekend door het aantal weken prematuriteit af te trekken van de reële leeftijd)
- Kinderen met risico op hypoglycemieën
- (Verdenking op) PHACES syndroom

Indien het kind bekend is met een van deze afwijkingen (of andere onderliggende ziektebeelden) moet behandeling van het hemangioom met β -blokkers door of in samenspraak met het gespecialiseerd team plaatsvinden.

Verder zijn er een aantal factoren die de keuze voor de behandeling beïnvloedt:

- Fase waarin het IH zich bevindt: proliferatiefase, plateaufase of involutiefase
- Locatie en type van het IH
- Wens ouders
- Shared decision making in simpel IH. Een simple IH heeft geen indicatie voor behandeling, echter, wanneer het IH cosmetisch storend is, wordt in sommige gevallen op basis van shared decision making met ouders, alsnog gekozen voor behandeling
- Ervaring van de arts en beschikbaarheid van bepaalde behandelmethodes
- (Verdenking op) het PHACES syndroom heeft belangrijke consequenties voor de behandeling. Gezien vernauwing van de cerebrale of cervicale vaten een verhoogd risico geeft op een infarct, dient voor start van de behandeling op zeer korte termijn aanvullende diagnostiek gedaan te worden. Een kind wordt verwezen naar de kinderneuroloog, kindercardioloog en kinderoogarts met vraagstelling aanwijzingen voor PHACES syndroom (zie Appendix A). Diagnostiek bestaat onder andere uit MRI/MRA hersenen met mee scannen van de hals- en boogvaten, echo cardiografie, X-sternum (leeftijd >3 maanden) of echo sternum (leeftijd <3 maanden). Aangezien de meeste kinderen nog jong zijn bij de verdenking PHACES is het sternum op dat moment nog voornamelijk kraakbenig en dus slecht zichtbaar op de röntgenfoto.
 - Als er sprake is van PHACES en behandeling noodzakelijk is dan wordt met een lagere dosering bètablokkers gestart, te weten starten met een halve dosis verdeeld over 3 giften per dag in plaats van twee giften per dag.^{25,28} Bij verdenking op het PHACES syndroom dient behandeling altijd door of in samenspraak met het gespecialiseerd team te gebeuren.

Men moet bedacht zijn op ulceratie wanneer een hemangioom erg snel proliferereert en wanneer het zich bevindt op een trauma/druk gevoelige locatie (axilla, perineaal, perioraal). Witgrijze verkleuring van het hemangioomoppervlak rond de leeftijd van 3-4 maanden kan wijzen op beginnende ulceratie, met later ook tekenen van necrose.¹⁴

Behandelopties

- Systemische behandeling met β -blokker Atenolol (eerste keus)

Het β 1-selectieve hydrofiele atenolol geeft vergelijkbare resultaten als het non-selectieve lipofiele propranolol maar laat vanwege zijn selectiviteit minder vaak hypoglycemieën, bronchiale hyperreactiviteit en koude extremiteiten zien.¹⁰ Ook werden minder vaak centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen gezien, zoals onrustig slapen. Dit kan verklaard worden door de hydrofilititeit en daarbij verminderde doorlaatbaarheid door de bloed-hersenbarrière van atenolol.¹⁰ Daarnaast kan atenolol ook bijdragen aan de compliantie aangezien het 1dd gedoseerd wordt in plaats van 2dd zoals in het geval van Hemangiol.

- Systemische behandeling met β -blokker Propranolol (tweede keus, zie onder)

Zowel atenolol als propranolol zijn opgenomen in het kinderformularium voor de behandeling van IH. Voor de veronderstelde werking van β -blokker bij IH wordt verwezen naar het consensus document en Appendix B.¹

- Topicale behandeling

Timolol (in de farmaceutische vorm van oogdruppels, concentratie 0.5%) kan *topicaal* worden toegepast bij oppervlakkig gelegen IH (werkt tot een maximale diepte van 2-3 mm). Deze behandeling is off label. Het advies is om 2dd 2 druppels op het hemangioom aan te brengen.

- Chirurgische behandeling

Met de goede resultaten van systemische behandeling met bètablokkers is zelden chirurgische interventie nodig. Soms is chirurgische interventie te overwegen bij onvoldoende effect van de systemische behandeling. In het geval van een subglottisch hemangioom zijn er de volgende chirurgische opties: endoscopische debulking met CO2 laser, resectie via open benadering met posterieure kraakbeen graft, of tracheotomie. Verder kan chirurgische reconstructie later in het beloop in kader van cosmetiek gewenst zijn en laser behandeling bij resterende teleangiëctastieën.

- Prednison

Met de goede resultaten van systemische behandeling met bètablokkers, is behandeling met prednison nagenoeg obsoleet geworden. Er is nog een kleine rol als eventuele adjuvans in de behandeling, bijvoorbeeld:

- Dexamethason 4 dd 0,15 mg/kg ter overbrugging tot bètablokker voldoende effect heeft gedurende eerste dagen/week na diagnose subglottisch hemangioom ter voorkoming intubatie/tracheotomie en ernstig respiratoir bedreigd kind
- Prednison als aanvullende behandeling bij endoscopische debulking van subglottisch hemangioom bij patiënten met onvoldoende effect van bètablokker

- Pijnstilling

Pijn bij IH is eigenlijk alleen aan de orde bij ulceratie en/of ontsteking. Pijnstilling vindt systemisch plaats volgens reguliere pijnbestrijding, dus eerste keus paracetamol. Er is geen plaats voor topische pijnstilling omdat de effectiviteit en systemische opname bij een open hemangioom niet duidelijk is. In het consensus document zijn tevens aanvullende adviezen te vinden ten aanzien van de wondzorg bij ulceratie. ¹ Binnen het Amsterdam UMC is afgesproken dat bij ulcererende hemangiomen de kinderarts van het expertise centrum (al dan niet via de algemeen kinderarts) geconsulteerd wordt ter evaluatie van de pijn en de noodzaak tot klinische opname voor het instellen van de pijnmedicatie.

Alternatieve behandeling middels corticosteroïden vallen als off-label behandeling buiten beschouwing van dit protocol.

Bijwerkingen van bètablokkers

Er is inmiddels veel ervaring met de behandeling. Bijwerkingen treden zelden op en zijn over het algemeen mild en reversibel. ¹⁵

- Hypotensie, meestal subklinisch
- Diarree / Obstipatie
- Koude handen en voeten
- Hypoglycemie (symptomen kunnen door de effecten van de bètablokker worden gemaskeerd, zoals zweten, tachycardie)

- Bronchiale hyperreactiviteit
- Onrustig slapen
- Hyperkaliëmie, zeldzaam en vooral bij grote ulcererende hemangiomen obv b2 blokkade

Gezien het risico op hypoglycemieën bij betablokker gebruik om het niet toe te dienen na lang vasten. Dit is echter leeftijdsafhankelijk en ontstaat bij kinderen van 0-2 jaar na 8 uur vasten.¹⁶ Wat betreft de frequentie van voeding geldt bij verder gezonde kinderen dat het voedingsschema van het CB gevolgd mag worden.

Subglottisch hemangioom

In het geval van een subglottisch hemangioom en een respiratoir bedreigd kind is Propranolol aan de start van de behandeling het middel van eerste keuze omdat het mogelijk net iets sneller effect heeft dan Atenolol. Propranolol heeft meestal binnen 24 uur – 1 week voldoende effect om een respiratoir stabiele situatie te bereiken. Het is van belang om gedurende deze periode intubatie zo mogelijk te vermijden, aangezien mechanische stress van intubatie geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een subglottische stenose na intubatie bij een subglottisch hemangioom.²⁹ Bij bereiken van een klinisch stabiele situatie kan worden overgegaan naar Atenolol.

Behandeling met Atenolol: instellen van de behandeling

Screening kinderarts

Indien er een indicatie is voor behandeling met Atenolol wordt de patiënt door de hoofdbehandelaar verwezen naar de algemeen kinderarts voor screening. Tijdens het screeningsconsult bij de kinderarts voor eventuele start van de therapie is er aandacht voor:

- Anamnese (denk aan cardiaal)
 - Moment van ontstaan en snelheid van groei van de laesie, functionele bedreiging, ulceratie en pijn
 - Voorgeschiedenis van het kind (o.a. cardiaal, pulmonaal, prematuriteit)
 - Familieanamnese (hartafwijkingen, overlijden <40 jaar, maternale bindweefselziekten)
 - Groei
 - Klachten van transpireren, benauwdheid, syncope, langzaam drinken of 'wheezing'
- Lichamelijk onderzoek
 - Algemeen lichamelijk onderzoek (o.a. cardiaal en pulmonaal)
 - Bloeddruk (3x meten aan rechter bovenarm) en hartslag meten (voor normaalwaarden bloeddruk en hartslag, zie Appendix D)
 - Gewicht

Indien de kinderarts geen contra-indicaties vaststelt voor het starten van Atenolol wordt de patiënt terugverwezen naar de hoofdbehandelaar/verwijzer. De hoofdbehandelaar/verwijzer start Atenolol op en besteedt aandacht aan:

- Voorlichting aan ouders (appendix C)
 - Aangaande indicatie, effectiviteit, therapieduur en mogelijke bijwerkingen (zie eerder)
 - Expliciet noemen verhoogde kans op hypoglycemie bij langdurig vasten of spugen
 - Geef informatie over de ouder- en patiënt vereniging Hevas (www.hevas.eu)
- Shared care
 - Overweeg samenwerking met een perifeer kinderarts voor beoordeling bij bijwerkingen of problemen indien ouders ver weg wonen van het AUMC.

- Fotografische documentatie
 - o Leg het hemangioom vast via medische fotografie (locatie AMC) of met de afdelingscamera (locatie Vumc) met duiding van de grootte van de afwijkingen (meetlat).

(Poli)klinisch instellen op medicatie

Indien er sprake is van een gezonde zuigeling zonder contra-indicaties, kan poliklinische behandeling opgestart worden. De meeste kinderen kunnen poliklinisch worden ingesteld.

Kinderen met een verhoogd risico worden klinisch ingesteld op β -blokkers. Wij adviseren de volgende risico kinderen ***klinisch*** in te stellen op β -blokkers:

- o Kinderen jonger dan één maand.
- o (Ex)-prematuren die jonger zijn dan 2 maanden post à terme leeftijd
- o Kinderen die vitaal acuut bedreigd zijn door hun hemangioom (bedreigde luchtweg)
- o Kinderen met een verhoogd risico op hypoglycemieën (bijv. gelijktijdig prednison gebruik)
- o Kinderen met een verhoogd risico op cardiale bijwerkingen (bradycardie en hypotensie)
- o Kinderen met een complexe voorgeschiedenis
- o Kinderen met een relatieve contra-indicatie voor β -blokkers
- o Kinderen met heftige pijn door ulceratie van het hemangioom waarbij maximale dosering paracetamol onvoldoende werkt
- o Kinderen met verdenking PHACES syndroom

Bloeddruk meting

De consensus richtlijn stelt voor de bloeddruk en hartfrequentie te meten gedurende de eerste 2 uur na de betablokker gift bij start van de behandeling en bij dosis ophoging.¹⁶ Zowel bij klinische als poliklinische behandeling. Recente literatuur laat echter zien dat hypotensie ook weken tot maanden na bereiken van de onderhoudsdosering kan optreden en dat asymptomatische hypotensie geen reden tot verandering van beleid is.¹⁹ Wij raden daarom standaard controles 1 en 2 uur na de gift af en adviseren om vooral bij anamnese en lichamelijk onderzoek alert te zijn op klachten passend bij hypotensie (bleek zien, braken, minder alert zijn). Routine controle van de bloeddruk voor aanvang van behandeling is wel van belang.

Dosering Atenolol

Dosering poliklinisch

De dosering atenolol wordt opgebouwd tot 1 mg/kg/dag in 1 dosis

- Startdosis 0.5 mg/kg/dag in 1 dosis
- Na 5 giften verhogen naar 1 mg/kg/dag in 1 dosis
- Bij onvoldoende effect kan de atenolol veilig worden opgehoogd tot 2 mg/kg/dag in 1 dosis; ophogen met stappen van 1 mg/kg en steeds minimaal 5 giften tussen stappen.
- In geval van bijwerkingen (slecht drinken, slaperigheid, astmatische klachten, te lage bloeddruk) dosis verlagen met 0.5 mg/kg/dag, dit is vaak ook nog effectief
- Gezien de gewichtstoename van kinderen in de eerste 8 levensmaanden is het advies om ouders te instrueren om het kind regelmatig te wegen (tot leeftijd van 5 maanden oud: 1x/maand; daarna 1x/ 2 maanden), om zo de dosering op te hogen op basis van het gewicht van

het kind, zodat de dosering in mg/kg/dag gehandhaafd blijft gedurende deze periode. Zie voor instructies aan ouders de patiënten informatie folder.

- Let op de doseringen zoals hierboven beschreven gelden niet voor patiënten met PHACES

Dosering klinisch (risicopatiënten)

Risicopatiënten die klinisch starten met de atenolol behandeling worden op een halve dosis ingesteld:

- Startdosis 0.25 mg/kg/dag 1dd
- Na 3 giften verhogen naar 0.5mg/kg/dag*
- Ontslag na 1 gift van de hoogste dosis en stabiele controles
- Zolang effect, niet ophogen.
- Pas weer verder ophogen als het kind zonder risicofactoren is of geen effect meer heeft op de halve dosering. Heel voorzichtig ophogen.

* Ophogen na 3 dagen ipv 5 dagen gezien halve dosis en anders minimaal 6 dagen opname. Nu is opnameduur 4-5 dagen.

Dosering in geval van ulceratie

In een artikel over propranolol bij ulceratie³¹ wordt gesuggereerd dat een lagere dosis van 1mg/kg/dag voor een snellere genezing zou zorgen. Er wordt niets geschreven over Atenolol. Gezien deze evidence kan overwogen worden om een lagere dosering betablokker voor te schrijven in het geval van ulceratie en pas op te hogen naar normale dosering indien ulceratie is genezen. Binnen het Amsterdam UMC is afgesproken dat bij ulcererende hemangiomen de kinderarts van het expertise centrum (al dan niet via de algemeen kinderarts) geconsulteerd wordt ter evaluatie van de pijn en de noodzaak tot klinische opname voor het instellen van de pijnmedicatie.

Poliklinisch: organisatie

- Geef recept mee aan ouders voor Atenolol drank, dat in principe bij iedere apotheek in te leveren is, maar wel met een aantal dagen levertijd, de houdbaarheid van de vloeistof is 1 maand na openen. Bij de poliklinische apotheken is Atenolol in principe op voorraad of snel leverbaar.
- Nauwkeurig doseringsschema noteren, zie in appendix C.
- Ouders verhogen thuis zelf de medicatie, bij klachten contact opnemen met behandelend arts, zie in appendix C.
- Poliklinische controle 2 weken na start behandeling, telefonische controle 1 maand na start behandeling, daarna controle eens per 2 maanden.
- Atenolol laten geven op de flestijden, met spuitje of op lepeltje of met 30 cc melk in een aparte fles, en daarna de rest van de fles. Mag vanaf een bepaalde leeftijd ook met andere voeding gegeven worden (zie farmacotherapeutisch kompas) (appendix C)
- Geef ouderinstructie poliklinisch instellen mee (appendix C)

Klinisch: organisatie

De hoofdbehandelaar tijdens opname is de specialist die bij de patiënt de indicatie stelde voor behandeling. Op de afdeling is de kinderarts altijd in medebehandeling. Mocht er voor starten met

medicatie aanvullend onderzoek nodig zijn dan moet de hoofdbehandelaar hiervoor zelf aanvragen maken op de poli. Als de patiënt opgenomen wordt en de diagnostiek zal tijdens opname plaatsvinden dan kunnen de aanvragen voor die diagnostiek in overleg ook door de medebehandelend kinderarts aangevraagd worden.

- Electieve opname
 - Informeer de opnamecoördinator van de kindergeneeskunde
 - Order in EPIC een opname

- Spoedopname
 - Regels spoedopname in overleg met/en overleg met de dienstdoende kinderarts

- Atenolol aanvragen
 - Op locatie AMC is een flesje Atenolol in principe altijd op voorraad bij de poliklinische apotheek. Schrijf Atenolol drank voor met een poliklinisch recept, ouders kunnen dit ophalen bij de poliklinische apotheek en zelf meenemen naar de afdeling bij opname, houd rekening met de houdbaarheid van de drank.

- Controles bij instellen (dosering klinisch risicopatiënten zie boven)
 - Monitorobservatie ter beoordeling hartfrequentie en uitsluiting van bradycardie.
 - Bloeddrukcontroles voor inname van de eerste gift Atenolol
 - Bij symptomen van hypotensie (koude acra, bleekheid, lage bewustzijnstoestand), deze noteren en overleggen met dienstdoende arts, zo nodig therapie onderbreken
 - Bloedglucose controle eenmalig bij hoogste dosis, de glucose laten meten de volgende ochtend na de nachtpauze en voor de voeding. In het geval van bijwerkingen (slecht drinken, slaperigheid, astmatische klachten, te lage bloeddruk) dosis verlagen met 0.25 mg/kg/dag, dit is vaak ook nog effectief

- Ontslag atenolol
 - Ontslag na 1 gift van de hoogste dosis en stabiele controles
 - Bespreek ruim voor ontslag de bestelling van poliklinische medicatie met de thuisapotheek.

- Ontslag propranolol (Hemangiol)
 - Ontslag na 6 giften waarvan 1 gift in de hoogste dosis en stabiele controles
 - Bespreek ruim voor ontslag de bestelling van poliklinische medicatie met de thuisapotheek.

- Follow up
 - Poliklinisch bij de hoofdbehandelaar
 - Interval controles (frequent in verband met snelle toename in gewicht eerste levensmaanden)
 - Poliklinische controle 2 weken na start behandeling
 - Telefonische controle 1 maand na start behandeling
 - Poliklinische controle 2 maanden na start behandeling, daarna à 2 maanden controle
 - Indien er nog uitslagen niet bekend zijn bij ontslag, dan is de hoofdbehandelaar ervoor verantwoordelijk dat dit bij policonrole gebeurt.

Behandeling met Propranolol (Hemangiol)

Achtergrond

Propranolol is een lipofiele bètablokker met aangetoonde effectiviteit in multiple studies, met in 2015 een randomized controlled trial door Leaute-Labreze et al. ⁴Propranolol is een lipofiele bètablokker en kan de bloed-hersenbarrière passeren. Er is bezorgdheid over potentiële neurologische of cognitieve bijwerkingen hiervan, echter bij kinderen met propranolol gebruik met cardiologische indicatie lijken er weinig gevolgen te zijn. ¹⁷ Bij kinderen met IH is de follow-up nog te kort om dit goed te kunnen beoordelen, er zijn op dit moment geen aanwijzingen voor lange termijn complicaties. ^{15,17,18} Zoals bij medicatie reeds genoemd, zijn de bijwerkingen mogelijk beperkter bij de hydrofiele en selectieve bètablokker atenolol.

Dosering poliklinisch

De dosering Hemangiol wordt opgebouwd tot 2.4 mg/kg/dg in 2 dosis

- Startdosis 1 mg/kg/dag in 2 dosis
- Na 5 giften verhogen naar 2.4 mg/kg/dag in 2 dosis
- Bij onvoldoende effect kan de atenolol veilig worden opgehoogd tot 3 mg/kg/dag in 1 dosis; ophogen met stappen van 1 mg/kg en steeds minimaal 5 giften tussen stappen.
- In geval van bijwerkingen (slecht drinken, slaperigheid, astmatische klachten, te lage bloeddruk) dosis verlagen met 0.5 mg/kg/dag, dit is vaak ook nog effectief
- Gezien de gewichtstoename van kinderen in de eerste 8 levensmaanden is het advies om ouders te instrueren om het kind regelmatig te wegen (tot leeftijd van 5 maanden oud: 1x/maand; daarna 1x/ 2 maanden), om zo de dosering op te hogen op basis van het gewicht van het kind, zodat de dosering in mg/kg/dag gehandhaafd blijft gedurende deze periode. Zie voor instructies aan ouders de patiënten informatie folder.
- Let op de doseringen zoals hierboven beschreven gelden niet voor patiënten met PHACES
- *Let op dat ouders het milligram spuitje gebruiken welke bij de fles wordt geleverd. Niet een milliliter spuitje.*

Switch hemangiol naar atenolol

Soms komt het voor dat kinderen die ingesteld zijn op de target dosering Hemangiol bijwerkingen ervaren die maken dat overstappen naar Atenolol gewenst is. Je kan indien je ingesteld bent op de target dosis van Hemangiol (2dd 1-1.2 mg/kg) direct overstappen op target dosis van Atenolol (1dd 1 mg/kg).

Dosering klinisch (risicopatiënten)

Risicopatiënten die klinisch starten met de propranolol (Hemangiol) behandeling worden op een halve dosis ingesteld

- Startdosis 0.25 mg/kg/gift 2dd
- Na 5 giften verhogen naar 0.5mg/kg/gift 2dd *
- Zolang effect, niet ophogen.
- Pas weer verder ophogen als het kind zonder risicofactoren is of geen effect meer heeft op de halve dosering. Heel voorzichtig ophogen.

*Ontslag na 1 gift van de hoogste dosis en stabiele controles

Poliklinisch vervolg

Conservatief behandelde patiënten

Indien er geen indicatie is voor behandeling, maar er wel een verhoogd risico op ontwikkelen van complicaties is moet poliklinische controle worden afgesproken:

- Interval controles: Leeftijd in maanden = follow-up interval in weken
- Het maken van foto's bij elk follow-up consult wordt aanbevolen.

Systemisch behandelde patiënten met bètablokkers:

- Interval controles (frequent in verband met snelle toename in gewicht eerste levensmaanden)
 - o Poliklinische controle 2 weken na start behandeling
 - o Telefonische controle 1 maand na start behandeling
 - o Poliklinische controle 2 maanden na start behandeling, daarna à 2 maanden controle

Aandachtspunten bij poliklinische controle:

- Evalueer klinisch effect (met fotografie en grootte in cm)
 - o In geval van subglottisch hemangioom: vraag naar dyspnoe, stridor, intrekkingen
- Meet gewicht
- Leg bij elk poliklinisch consult de bijwerkingen vast
- Bedenk of de bijwerkingen indicatie zijn tot verder lichamelijk onderzoek, zoals bijv. een bloeddruk meting of hartfrequentie meting
- Pas de dosis aan het gewicht aan

Vragen van ouders tijdens behandeling

- Hoe de medicatie toe te dienen?
Atenolol moet dagelijks rond dezelfde tijd worden toegediend. Als het kind de Atenolol weigert kan je het medicijn mengen met 30 cc melk en geven in een aparte fles. Daarna kan je de rest van de voeding geven. Vanaf een bepaalde leeftijd mag het medicijn ook met andere voeding gemengd worden (zie farmacotherapeutisch kompas) (appendix C).
Propranolol moet altijd overdag, in 2 giften met tussenpozen van minimaal 9 uur worden gegeven. Propranolol moet tijdens of kort na de voeding gegeven worden met behulp van het bijgevoegde spuitje.
- Wat te doen bij diarree en braken?
De kans is groot dat het kind de medicatie dan niet voldoende binnen krijgt. Advies is tijdelijk de medicatie te staken (zonder te halveren!) tot het kind weer beter is. Meestal kan dit behalve als het hemangioom op dat moment nog een bedreiging voor het orgaan of leven is. Ouders dienen dan met contact op te nemen met de behandelend arts.
- Wanneer mag het kind 's nachts een voeding overslaan?
Over het algemeen geldt dat het schema van het CB gevolgd mag worden. Zodra het kind papvoeding mag krijgen kan overwogen worden de laatste avondfles pap te laten bevatten. Bij gebruik van β -blokkers moet de verdeling over de dag van voeding met name bij echt jonge

kinderen meer bewaakt worden en moet men consequent zijn met het geven van de voedingen. Want langdurig geen voeding krijgen (zoals bij vasten, braken, diarree) kan een lage bloedsuiker waarde als consequentie hebben en dit kan worden versterkt door de bètablokker therapie.

Duur van behandeling

Het is goed om te weten dat hemangiomen vaak tot de leeftijd van 9-12 maanden kunnen blijven groeien. Rond de leeftijd van 1 jaar is het goed om te evalueren of kan worden gestopt, met een langere behandelduur tot 18 maanden bij subcutane, segmentale of periorbitale IH.

Voorwaarde bij het stoppen is dat de ouders duidelijke instructie krijgen dat de kleur van het hemangioom weer intenser kan worden en dat het hemangioom weer kan gaan groeien. In dat geval moeten ze contact opnemen met de behandelend arts. In het geval van een subglottisch hemangioom moeten ouders alert zijn op het ontstaan van dyspnoe en/of stridor. Soms wordt een langere behandelduur gekozen om hergroei te voorkomen. Bepalen van de behandelduur is maatwerk, en is derhalve soms lastig te bepalen.

Aan het einde van de behandeling de Atenolol niet acuut stoppen maar afbouwen in 2 weken volgens afbouwschema, in verband met het risico op groei van het hemangioom:

- Dosis verlagen naar 1dd halve dosis gedurende 2 weken
- Hierna stop

Indien er sprake is van een subglottisch hemangioom, dan voorafgaand aan afbouwen een diagnostische laryngotracheoscopie herhalen ter beoordeling grootte hemangioom. Voor het subglottisch hemangioom wordt het volgende algemene stramien ten aanzien van stoppen gevolgd (naast behandelduur is ook afbouw maatwerk in het geval van subglottisch hemangioom en dit zal dus per geval beoordeeld worden):

- Herhalen diagnostische laryngotracheoscopie bij 1 jaar.
 - o Indien lumen beperkend hemangioom zichtbaar: continueren hemangiol. Herhalen scopie na 3-6 maanden
 - o Indien geen lumen beperkend hemangioom:
 - 4 weken hemangiol op 2dd $\frac{3}{4}$ dosis
 - 4 weken hemangiol op 2dd $\frac{1}{2}$ dosis
 - o 4 weken hemangiol op 2dd $\frac{1}{4}$ dosis
 - o Stop
- Indien recidief dyspnoe/stridor tijdens afbouwen dan hemangiol ophogen naar oorspronkelijke dosis en diagnostische laryngotracheoscopie

Bij groei van het hemangioom in de afbouw fase kan de dosis weer tot de oorspronkelijke dosis worden opgehoogd, en wordt een langere behandelduur overwogen.

Evalueer na stoppen afloop van de behandeling of een eventuele restlaesie nog aanvullende behandeling behoeft van kinderchirurg, plastisch chirurg of dermatoloog

Bij bijwerkingen of complicaties

- In geval van bijwerkingen (slechter drinken, slaperigheid, benauwdheid)³⁰ nemen ouders contact op met de behandelend of (indien betrokken in behandeling) perifeer kinderarts, laagdrempelig zal de patiënt gezien worden

- Bij spugen of lang vasten is er een risico op te lage bloedsuiker, ouders proberen lang vasten te vermijden en nemen contact op met behandelend of perifeer kinderarts bij aanhoudend spugen
- Indien nodig dosis verlagen met 0.5 mg/kg/dag, dit is vaak ook nog effectief

Lijst met afkortingen

IH	Infantiel hemangioom
NICH	Noninvoluting Congenital Hemangioma
LUMBAR	Acronien voor L ower body hemangiomas, U rogenital anomalies, M yelopathy, B one deformities, A norectal malformations/ A rterial anomalies, R enal anomalies
PHACES	Acroniem voor P osterior fossa brain malformations, segmental facial H emangiomas, A rterial anomalies, C ardiac defects, E ye anomalies, and S ternal clefting or supraumbilical raphe
PICH	Partially involuting Congenital Hemangioma
RICH	Rapidly involuting Congenital Hemangioma

Referenties

1. Hevas. Eohgvavsmv. CONSENSUSDOCUMENT VOOR DE BEHANDELING VAN INFANTIELE HEMANGIOMEN. 2017. http://hevas.eu/wp-content/uploads/2017/11/HEVAS_richtlijnen_2017_WEB.pdf.
2. Hermans DJ, Ottenhof MJ, Wijnen MH, van Beynum IM, van der Horst CM, van der Vleuten CJ. [Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155(40): A3482.
3. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128(2): e259-66.
4. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 735-46.
5. Leaute-Labreze 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. Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies, II: malformations. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13(6): 425-33.
7. Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies: I. Hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13(3): 145-51.
8. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132(3): 307-11.
9. Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol* 2011; 28(2): 169-71.
10. de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(12): 1732-40.
11. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23(4): 158-61.
12. Theiler M, Walchli R, Weibel L. Vascular anomalies - a practical approach. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(5): 397-405.
13. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010; 157(5): 795-801 e1-7.
14. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122(2): 360-7.
15. Leaute-Labreze C, Boccarda O, Degrugillier-Chopinot C, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics* 2016; 138(4).
16. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131(1): 128-40.
17. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2015; 172(1): 13-23.
18. Moyakine AV, Hermans DJ, Fuijkschot J, van der Vleuten CJ. Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(2): 341-2.
19. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(3): 465-72.
20. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168-73.
21. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-76.
22. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(5): 1447-1456.
23. Siegel DH. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018; 178(4): 407-413.
24. Valdebran M, Wine Lee L. Hemangioma-related syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32(4): 498-505.
25. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 2016; 178: 24-33.e2.

26. Nederlandse Richtlijn Infantiele Hemangiomen 2021, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
27. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ et al. Clinical Practice Guidelin for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143(1): e20183475.
28. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrom with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(1): 71-89.
29. Sherrington CA, Sim DKY, Freezer NJ, et al. *Subglottic haemangioma Archives of Disease in Childhood* 1997;76: 458-459.
30. Theiler M, Knöpfel N, von der Heydt S, et al. Sleep behavior of infants with infantile hemangioma treated with propranolol-a cohort study. *Eur J Pediatr.* 2021;180(8): 2655-2668.
31. Fernandez Faith E, Shah S, et al. Clinical features, prognostic factors and treatment interventions for ulceration in patients with infantile hemangioma. *jama dermatol* 2021; 157(5): 566-572.

Aanvullende informatie

www.hevas.eu; www.hecovan.nl; <http://www.issva.org/>

Appendices

Appendix A: Stroom diagram

Appendix B: Aanvullende informatie voor de arts

Appendix C: Informatie voor ouders en verzorgers over Atenolol en Hemangiol behandeling

Appendix D: Normaalwaarden vitale parameters