

Infantiele Hemangiomen Richtlijn 2021

Colofon

© 2021 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: 16-2-2021

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE.....	2
VERANTWOORDING	3
DOEL EN DOELGROEP	3
SAMENSTELLING WERKGROEP.....	3
WERKGROEPLEDEN – VERSIE 2021.....	4
BELANGENVERKLARINGEN.....	4
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	4
IMPLEMENTATIE.....	4
AUTORISATIE	8
LITERATUUR	8
AFKORTINGENLIJST	9
INLEIDING	10
ALGEMENE INLEIDING INFANTIELE HEMANGIOMEN.....	10
AFBAKENING RICHTLIJN	10
DEFINITIES.....	122
EPIDEMIOLOGIE EN RISICOFACTOREN.....	166
ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK	177
BEHANDELMOGELIJKHEDEN	20
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN.....	22
OVERZICHT CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN.....	23
NATUURLIJK BELOOP VAN INFANTIELE HEMANGIOMEN (2019)	266
AANVULLEND ONDERZOEK (2019)	33
BEHANDELINDICATIE (2019).....	41
ORALE BËTABLOKKERS (2019).....	488
BEHANDELDUUR VAN ORALE BËTABLOKKERS (2019).....	577
OVERZICHT BIJLAGEN	63

Verantwoording

Geldigheid

Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijnen eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(modules). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn over infantiele hemangiomen is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een infantiel hemangioom.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met infantiele hemangiomen zoals dermatologen, kinderartsen, plastisch chirurgen, kinderchirurgen, KNO-artsen, radiologen, oogartsen, pathologen, huisartsen en jeugdartsen. Voor (de ouders van) patiënten zal aparte informatie worden opgesteld, beschikbaar via de website van de NVDV (www.nvdv.nl) en www.thuisarts.nl.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met infantiele hemangiomen en patiëntenvertegenwoordiger(s) vanuit Hevas (zie hiervoor het overzicht van de werkgroepleden de tabel hieronder). Wetenschappelijke verenigingen zoals NVK, NVPC, NVVH, NVKNO, NOG, NVvR, NVVP, NHG, NVZA en de AJN en stakeholders zoals VIG, NVZ, V&VN, NFU, ZN, ZiNL en de patiëntenfederatie werden voor de knelpunten analyse en commentaarronde uitgenodigd.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroepleden – versie 2020

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Mw. Dr. C.J.M. van der Vleuten, dermatoloog, (voorzitter)	Radboudumc, Nijmegen, NVDV
Dhr. Z. Çiftçi, arts-onderzoeker (secretaris) (vanaf februari 2020)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV
Mw. C.T. van den Bosch, patientvertegenwoordiger	Bestuur HEVAS
Dhr. Dr. C.C. Breugem, plastisch chirurg	Amsterdam UMC, NVPC
Dhr. L.M.A. Favié, ziekenhuisapotheker	UMC Utrecht, NVZA
Dhr. S.W. Genders, oogarts (vanaf september 2019)	LUMC, Amsterdam UMC, NOG
Mw. Dr. M. de Graaf, dermatoloog	UMC Utrecht, NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV
Mw. Dr. D.J.J. Hermans, dermatoloog	Jeroen Bosch ziekenhuis, NVDV
Mw. M.F. Hofhuis, arts-onderzoeker (secretaris) (tot november 2019)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV
Dhr. T. Boere, arts-onderzoeker (secretaris) (tot februari 2020)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV
Dhr. Dr. J. Honings, KNO-arts / Hoofd-hals chirurg	Radboudumc, NVKNO
Mw. Prof. Dr. C.M.A.M. van der Horst, plastisch chirurg	Amsterdam UMC, NVPC
Mw. M.P. Jongma, patientvertegenwoordiger	Bestuur HEVAS
Mw. K. Kamphuis – van Ulzen, radioloog	Radboudumc, NVvR
Dhr. Dr. P.C.J. de Laat, kinderarts	Erasmus MC, NVK
Mw. M. Marinkovic, oogarts (tot september 2019)	LUMC, NOG
Mw. Dr. E. Mendels, dermatoloog	Erasmus MC, NVDV
Mw. M. Mul, huisarts n.p.	NHG
Mw. Dr. M.F. Raphael, kinderarts-oncoloog	Amsterdam UMC, NVK
Dhr. Dr. B.H. Verhoeven, kinderchirurg	Radboudumc, NVVH
Dhr. A.C. van der Wal, patholoog	Amsterdam UMC, NVVP
Ondersteuning werkgroep	Affiliatie en vereniging
Mw. I. Tissen, jeugdarts	AJN

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben bij aanvang van en na het afronden van de richtlijn schriftelijk verklaard of zij in de laatste 3 jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen is opgenomen in bijlage 1. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van de patiëntenvereniging Hevas (Nederlandse ouder- en patiëntenvereniging voor hemangiomen en vasculaire malformaties) in de richtlijnwerkgroep. Zij zijn inhoudelijk betrokken geweest bij het opstellen van de projectaanvraag en in de richtlijnwerkgroep. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar en autorisatie voorgelegd aan patiëntenvereniging Hevas.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn(module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren, zoals de invoering van nieuwe systemische

middelen. Omdat er mogelijk een grote maatschappelijke impact te verwachten zou zijn bij een grote toename in het gebruik van propranolol (Hemangirol) werd er in 2020 een doorrekening van de gewijzigde kosten bij integrale implementatie van de richtlijn gerealiseerd in een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). De volledige rapportage is opgenomen in de separate bijlage 5 'Rapportage budget impact analyse'.

Werkwijze

De werkgroep Infantiele Hemangiomen heeft in 2018-2021 de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. De ontwikkeling van deze richtlijn is gebaseerd op het 'consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen' welke in 2017 werd vastgesteld door 4 samenwerkende (door de minister van VWS erkende) expertisecentra¹ op het gebied van aangeboren vaatafwijkingen samen met patiëntenvereniging Hevas. [Consensusdocument 2017] Naast de 4 expertisecentra zijn er nog enkele andere ziekenhuizen in Nederland waar multidisciplinaire teams (met onder andere dermatologen, (plastisch) chirurgen, kinderartsen en radiologen) zorg leveren aan kinderen met infantiele hemangiomen. Hieronder wordt de werkwijze van de richtlijn 2021 verder toegelicht.

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [Medisch Specialistische Richtlijnen] Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. [Brouwers 2010] Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialististen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is. Informatie over kosten zoals beschreven in de richtlijn is gebaseerd op beschikbare gegevens ten tijde van schrijven.

Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroepleden. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de betrokken verenigingen NVK, NOG, NVvH, NVKNO, NVvP, NVPC, NVvR, patiëntenvereniging Hevas, NVZA, VIG en ZN in een knelpuntenanalyse.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Per uitgangsvraag zijn klinisch relevante uitkomstmaten

¹ Het Radboudumc te Nijmegen, het Amsterdam UMC/Emmakinderziekenhuis te Amsterdam, het ErasmusMC/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam en het UMCU/Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht.

opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken (op bladzijde 18 staat een overzicht van de uitgangsvragen en uitkomstmaten). De werkgroep heeft deze uitkomstmaten gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases Embase en MEDLINE. In eerste instantie is gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De aldus gevonden studies zijn per uitgangsvraag door twee tot drie werkgroepleden/auteurs van de hoofdstukken (CvdV, EM, PdL, DH, MdG, MR en CvdH) onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en vooraf opgestelde selectiecriteria. Bij discrepantie is een derde persoon gevraagd (MH). De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst is gedaan door arts-onderzoeker(s) van de NVDV. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in bijlage 2.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs/onderzoeksgegevens is in de richtlijn tot stand gekomen met de GRADE-methode.

Bij de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) worden individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen, deze zijn op te vragen via de NVDV. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011]

Tabel 1 geeft een kort overzicht van de indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens GRADE. Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013, www.gradeworkinggroup.com]

Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE

GRADE-systeem		
Kwaliteitsindeling bewijs	- Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Redelijk	- er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.
Startkwalificatie	- Gerandomiseerd onderzoek = hoog - Observationale studie = laag	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'	

Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zonder het effect te hebben verminderd (+1)
--	---

* Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' in bijlage 3. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur met betrekking op de vooraf opgestelde uitkomstmaten zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Formuleren van conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten werden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overige overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn met behulp van de GRADE-methodiek gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overige overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht of het niveau van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling.

Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling beschreven (zie bijlage 6).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaarformulier/tabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: de NVDV, NVK, NOG, NVvH, NVKNO, NVvP, NVPC, NVvR, patiëntenvereniging Hevas en de NVZA op 11 januari 2021.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen, HEVAS. 5 juli 2017
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.. Online beschikbaar op <http://richtlijnen database.nl/> Laatst geraadpleegd op 09 september 2019
- Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from .

Afkortingenlijst

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
ASL	Arterial spin-labeled
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CI	Confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)
CR	Complete respons
CT	Computed Tomography
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haemangioma Activity Score
HDCS	Hemangioma Dynamic Complication Scale
HPN	Huidpatiënten Nederland
HSS	Hemangioma Severity Scale
IH	Infantiel(e) Hemangio(o)m(en)
IHRes	Infantile Hemangioma Referral Score
ITP	Initiële behandelperiode
IQR	Interquartiel range (interkwartielafstand)
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
KNO	Keel, neus en oor
LUMBAR/PELVIS /SACRAL	Lower body IH en andere cutane defecten, Urogenitale anomalieën/Ulceratie, Myelopathy, Bot-deformiteiten, Anorectale malformaties/Arteriële anomalieën en Renale afwijkingen
SD	Spinaal dysraphisme
MAG	Minimal or arrested growth
MRI/MRA	Magnetic Resonance Imaging/Angiografie
NFU	Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICH	Non-involuting congenital hemangiomas
NR	Geen respons
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
OR	Odds Ratio
PHACE(S)	Posterior fossa malformatie, Hemangiomen, Arteriële vaatafwijkingen, Cardiale afwijkingen, Eye afwijkingen en Sternum afwijkingen
PICH	Partially involuting congenital hemangiomas
PITCH	Propranolol In the Treatment of Complicated Hemangiomas
PR	Gedeeltelijke respons
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
RICH	Rapidly involuting congenital hemangiomas
RR	Relative risk (relatief risico)
SD	Standard deviation (standaardafwijking)
TSH	Thyreoïdstimulerend hormoon
UV	Uitgangsvraag
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Inleiding

Algemene inleiding infantiele hemangiomen

Infantiele hemangiomen (IH) worden gekarakteriseerd door abnormale proliferatie van endotheelcellen met afwijkende vasculaire architectuur. IH vertonen een karakteristiek niet-lineair groeipatroon met snelle groei in de eerste levensweken/ maanden, gevolgd door een plateau fase met in de jaren daarna spontane regressie. Vaak zijn IH onschuldig; echter vanwege de locatie van IH en complicaties of associaties is het beloop bij 5-10% van de kinderen met IH niet onschuldig en kan verdere diagnostiek en behandeling nodig zijn om korte- en langetermijnschade te voorkomen.

IH presenteren zich op verschillende manieren. Met betrekking tot groeiwijze onderscheiden we verschillende types: oppervlakkige, dieper gelegen en gemengde IH en daarnaast ook abortief IH / minimal or arrested growth (MAG) IH of vlak-blijvend IH. Ook op basis van de rangschikking ('patroon') zijn er verschillen tussen IH (focaal, multifocaal en segmentaal). Verder is ook viscerale lokalisatie bekend, met name in de lever. Ondanks de verschillen in de verschijningsvorm hebben IH allemaal dezelfde fundamentele, klinische en biologische karakteristieken.

Afbakening richtlijn

Waarom is een richtlijn nodig?

IH zijn veelvoorkomende benigne tumoren die bij 5-10% van de kinderen voorkomen. Niet elk IH vereist een behandeling, echter dient er wel bij elk IH een beleid te worden gemaakt, omdat:

- Het mogelijk een ándere snelgroeiende tumor/ afwijking betreft die in eerste instantie op een IH kan lijken. Het is cruciaal deze andere, benigne of mogelijk maligne (vasculaire), tumoren uit te sluiten.
- IH vroege en late complicaties kunnen geven; deze zijn niet altijd voorspelbaar; tijdige behandeling kan mogelijk complicaties voorkomen.
- Een IH lang niet altijd volledig zonder restafwijkingen zal verdwijnen; tijdige behandeling kan restafwijkingen mogelijk verminderen, maar het is niet bekend in hoeverre behandeling van een IH restafwijkingen voorkomt. Mogelijk komt er in de toekomst hier meer informatie over.
- De zichtbaarheid van het IH of de mogelijke latere restafwijkingen psychosociale impact kan hebben op ouders en kind, zowel op de jonge als latere leeftijd.
- IH in het kader van een syndroom geassocieerd kunnen zijn met andere afwijkingen.

Een expectatief beleid is in veel gevallen een adequaat beleid, maar wel pas nádat de diagnose gesteld is, een inschatting van mogelijke complicaties, associaties of restafwijkingen gemaakt is en uitleg gegeven is aan ouders over het te verwachten beloop. Ook is het van belang een adequaat vangnet te creëren tijdens de groeifase van het IH omdat snelle groei van het IH veel onzekerheid met zich mee kan brengen bij de ouders.

Behandeling is sinds de ontdekking van de werkzaamheid van bètablokkers in 2008 significant veranderd en vereenvoudigd, waardoor mogelijk ook sneller tot een actieve aanpak wordt besloten. Hierdoor is ook het perspectief over het beleid bij IH de afgelopen jaren veranderd en nog steeds onderhevig aan verandering op basis van nieuwe inzichten en nieuwe studies.

De teksten van de hoofdstukken 'Inleiding' tot 'overzicht uitgangsvragen' op blz 26 zijn onderbouwd met de volgende referenties; het consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen uit 2017, Leaute-Labreze et al. (Lancet 2017) en Krowchuk et al. (2019) met de daar beschreven bronnen en de ISSVA classificatie [www.issva.org]. De auteursrechten van de foto's in het hoofdstuk 'Definities' op blz 11-13 behoren tot patiëntenvereniging HEVAS. De auteursrechten van Figuur 1 en Figuur 2 op blz 19 behoren tot mw. drs. L. Vos, arts-onderzoeker NVDV.

Definities

Vaatanomalieën worden volgens de ISSVA classificatie onderverdeeld in vaattumoren en vaatmalformaties.

Een **vaattumor** is een gezwel dat het gevolg is van vermeerdering van vaatcellen en vaatweefsel. De tumor kan vanaf de geboorte aanwezig zijn, maar ook nadien ontstaan en dan geleidelijk groter worden en daarna ook weer involueren. Infantiele hemangiomen (IH) en congenitale hemangiomen behoren tot de vaattumoren. IH is de meest voorkomende benigne vaattumor op de kinderleeftijd.

Een **vaatmalformatie** is een afwijking van vaatweefsel (capillairen, arterieën, venen en/of lymfevaten, veelal in de vorm van een kluwen of verwijding van vaten; er is in het 1^e levensjaar meestal geen groei of involutie. Een wijnvlek is hiervan een voorbeeld.

Types en patronen IH

Naar groeiwijze worden de volgende types IH onderscheiden:

- **Oppervlakkig IH:** bestaat uit een felrode, licht verheven, niet-wegdrukbare macula of plaque.



- **Dieper gelegen, subcutane IH:** livide of huidskleurige tumor.



- **Gemengde IH** met zowel een oppervlakkige als diepe component.



- **IH met minimale, abortieve, reticulair groei** met livide aspect of met teleangiëctasieën met weinig of geen proliferatie in combinatie met een oppervlakkig, plaque-vormig IH (<25% van het IH oppervlak).



Naar rangschikking worden de volgende patronen onderscheiden

- *Focale IH*
IH die bestaan uit een op zich zelf staande, discrete plek, welke lijkt voort te komen uit één centrale focus van groei, op één of enkele anatomische lokalisaties.



- *Segmentale IH*
Segmentale IH zijn meestal plaque-achtig en vertonen lineaire en / of geografische patronen. Over het algemeen eenzijdig en soms scherp afgegrensd naar de midline; echter met uitzonderingen, met name neus- en liplesies kunnen de midline overschrijden.



- *Multifocale IH*
IH worden als multifocaal beschouwd als het kind meerdere individuele, niet-aangrenzende hemangiomen heeft, van welk type of patroon dan ook.
- *IH met een onbepaald ('indeterminate') patroon*
IH die niet goed in een van de bovengenoemde categorieën (focaal of segmentaal) zijn onder te verdelen. Grote, diepe hemangiomen vallen vaker in deze categorie.

Geassocieerde syndromen

PHACES syndroom

PHACES is een acroniem dat staat voor: Posterior fossa malformatie (achterste deel van de hersenen), Hemangiomen, Arteriële aanlegstoornissen, Cardiale afwijkingen, oog (Eye) en Sternum afwijkingen [ISSVA classificatie].

LUMBAR syndroom

LUMBAR is een acroniem dat staat voor Lower body IH en andere cutane defecten, Urogenitale anomalieën/ Ulceratie, Myelopathie, Bot-deformiteiten, Anorectale malformaties/ Arteriële anomalieën en Renale afwijkingen. (synoniemen: PELVIS syndroom, SACRAL syndroom) [ISSVA classificatie].

De geassocieerde syndromen komen in het hoofdstuk 'Natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen (2019)' op pagina 27 van deze richtlijn verder nog aan bod.

Congenitale Hemangiomen

Congenitale hemangiomen (CH) zijn zeldzame, goedaardige vasculaire tumoren die, in tegenstelling tot IH, al aanwezig en volgroeid zijn bij de geboorte. Ze komen voor als een livide of deels rode gespannen plaque/ tumor of exofytische massa met een bleke rand (halo) vaker voorkomend op het hoofd, de nek of ledematen.

Op basis van hun natuurlijke geschiedenis worden er twee subtypes van CH herkend: *Rapidly Involuting CH* (RICH's) en *Non-Involuting CH* (NICH's). In de meeste gevallen gaat een RICH volledig in regressie voor de leeftijd van 14 maanden, terwijl een NICH nooit verdwijnt maar in verhouding met het kind meegroeit. Een derde intermediair subtype, het zogeheten *Partially Involuting CH* (PICH), vertoont overlappende kenmerken van RICH en NICH.

CH worden verder buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn.

Epidemiologie en risicofactoren

Aangeboren vaatafwijkingen (vaatanomalieën) worden volgens de ISSVA-classificatie onderverdeeld in vaattumoren en vaatmalformaties. IH zijn de meest voorkomende goedaardige vaattumoren op de kinderleeftijd met een incidentie van 5-10 %. Ongeveer 50 % van de IH is gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied.

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van IH zijn het vrouwelijk geslacht, een laag geboortegewicht en vroeggeboorte. Een laag geboortegewicht lijkt de belangrijkste risicofactor te zijn: voor elke 500 g afname in geboortegewicht stijgt het relatieve risico op IH met 25-40%. Andere risicofactoren zijn: meerlingzwangerschap, transcervicale vlokentest, hoge maternale leeftijd, stuitligging, 1e kind, in vitro fertilisatie, pre-eclampsie en placentaafwijkingen (bijvoorbeeld placenta praevia, placentaloslating en abnormale insertie van de navelstreng). Een eerstegraads familielid met een IH verdubbelt de kans op IH. Meestal zijn IH niet erfelijk.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De meeste IH kunnen over het algemeen moeiteloos worden onderscheiden van (andere) vaattumoren en -malformaties door hun typische groei- en regressiepatroon. Toch is het van groot belang te realiseren dat een snelgroeiende vaatafwijking in de neonatale fase mogelijk een andere snelgroeiende tumor/ afwijking kan betreffen die in eerste instantie op een IH kan lijken. Het is dus cruciaal andere, benigne afwijkingen of mogelijk maligne tumoren uit te sluiten. In de meeste gevallen kan de diagnose IH gesteld worden op basis van de voorgeschiedenis, anamnese en het lichamelijk onderzoek. Hierbij zijn de volgende onderwerpen van belang:

Anamnese

Risicofactoren voor een IH (zie ook risicofactoren in voorgaand hoofdstuk)

- Laag geboortegewicht
- Vroeggeboorte, neonatale complicaties
- Gecompliceerde zwangerschap
- IH in de familieanamnese

Kenmerken van een IH

- Karakteristiek groeipatroon
 - Het IH is afwezig bij de geboorte. Bij ongeveer 65% van de kinderen met een IH is een precursor aanwezig, bij de andere kinderen is er geen laesie aanwezig bij de geboorte, zie ook 'Lichamelijk onderzoek'
 - Het IH ontstaat in enkele dagen tot weken na de geboorte
 - Groeifase met disproportionele groei in de eerste levensweken-maanden
 - Plateaufase met stagnatie groei tussen de leeftijd van 7 en 12 maanden
 - Spontane involutie meestal gezien tussen de leeftijd van 2 en 6 jaar (proces van jaren)

Lichamelijk onderzoek

- Een precursor laesie (voorloper laesie van IH) kan bestaan uit een bleek gebied, teleangiëctastieën of een paars-rode macula met daaromheen een halo
- De locatie van het IH (zie ook alarmsymptomen)
- Bepaal het type en patroon van het IH (zie Definities voor beschrijving van het klinisch beeld)
- Meten van het IH (in mm), meet de oppervlakkige component
- Overweeg om (bij elke controle) een foto te maken van het IH (met een centimeter "normale" huid ernaast)
- Inspectie van de hele huid (incl. slijmvliezen oraal en genitaal) naar aanwezigheid van andere IH
- Het onderzoeken van de lever kan een aanwijzing geven over de aanwezigheid van hepatische IH (meestal in samenhang met meerdere (>10) IH van de huid)

Alarmsymptomen

- Tekenen van ulceratie. Naast een duidelijke wond in het IH kan er ook sprake zijn van subtielere tekenen van ulceratie, zoals zwart/grijze gebieden of crustae (zie ook 'Ulceratie' in het hoofdstuk behandelmogelijkheden en uitgangsvraag (UV) 1 . Bloeden kan ook een teken van ulceratie zijn.
- Zeer grote IH kunnen gepaard gaan met high output hartfalen. Let op tekenen van vochtretentie, zoals pulmonale crepitaties, perifeer oedeem en verhoogde centraalveneuze druk (CVD)
- Multipiele IH kunnen geassocieerd zijn met hepatische (en/of viscerale) IH. Dit geldt met name voor kinderen jonger dan 6 maanden met 10 of meer cutane IH (zie ook UV1 en 2)

- Subglottische IH worden gekenmerkt door een niet bij de geboorte aanwezige maar progressieve stridor die ontstaat tussen de 6-12 weken, soms gepaard gaande met een blafhoest. In 50% van de gevallen is sprake van een IH elders op het lichaam; met name lokalisatie in het baardgebied is geassocieerd met een subglottisch IH (Zie Figuur 1). In geval van stridor en verdenking subglottische IH dient er beoordeling plaats te vinden door de KNO-arts; het liefst met flexibele scopie indien de kliniek dit toestaat.
- Segmentale en oppervlakkige of minimal-growth type IH in het gelaat of in het lumbosacrale/peri-anale/ genitale gebied kunnen geassocieerd zijn met structurele afwijkingen of syndromen, zoals PHACES syndroom en LUMBAR syndroom (zie ook UV1)

Wanneer moet getwijfeld worden aan de diagnose IH

- Aanwezigheid bij de geboorte
- Ontstaan op leeftijd >12 weken
- Uitblijven van disproportionele groei
- Uitblijven van spontane involutie/regressie
- Snelle involutie (binnen het eerste levensjaar)
- Fors (recidiverend) bloeden
- Thrill voelen en/of soufflé horen bij lichamelijk onderzoek
- Comprimeerbaar of leeg te drukken tumor
- Vast aanvoelende tumor
- Houdingsafhankelijk veranderen van de vaatafwijking
- Bleke halo rondom de tumor
- Doorgroei in onderliggend spierweefsel

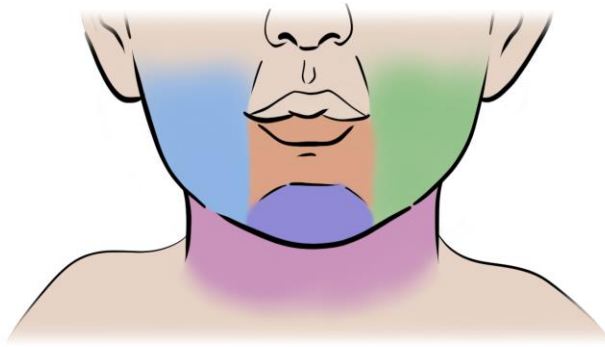
Verwijsindicaties vanuit de 0^e en 1^e lijn

Verwijs (of overleg) bij voorkeur binnen één week naar een dermatoloog/kinderarts met expertise of gespecialiseerd centrum bij:

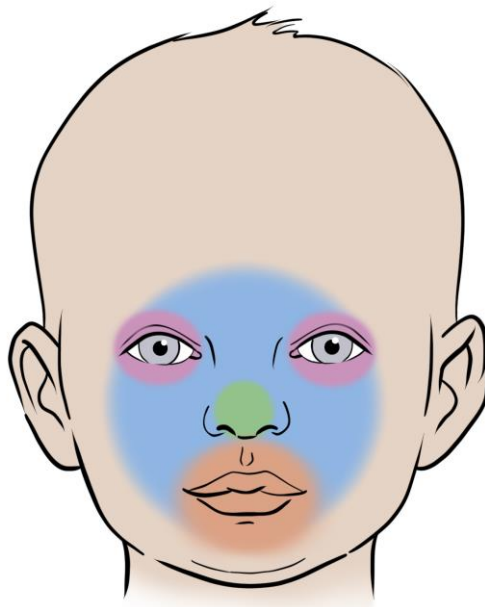
- Twijfel aan de diagnose IH
- IH centraal in het gelaat (zie Figuur 2)
- IH buiten het hoofdhalsgebied groter dan 4 cm
- IH in de mammairegio bij meisjes
- IH in een doorgaans zichtbaar gebied, in overleg met de ouders
- Genitale en/of lumbosacrale (midline) lokalisatie
- Meer dan 10 IH op het lichaam*
- Snel groeiend IH (NB indien een afwachtend beleid gehanteerd wordt: controleer in weken naar de leeftijd in maanden; dus bij 1 maand oud: controle na 1 week, etc.)
- Ulcererend IH, ook indien er alleen necrotische korstjes zichtbaar zijn
- Bij het ontstaan van een stridor (vanaf een leeftijd van 5-6 weken)
- In overleg met de ouders, bij wens tot behandeling of niet wegneembare zorgen

Indien er voor een afwachtend beleid wordt gekozen, controleer in ieder geval volgens 'leeftijd kind in maanden' = 'controle interval in weken' (1 maand oud → controle na 1 week, 2 maanden oud → controle na 2 weken). Bied ouders en goed vangnet aan met duidelijk uitleg over alarmsymptomen. Meet het IH en neem foto's.

* : Als leidraad voor verwijzing vanuit de 0^e/1^e lijn kan er ook gebruik gemaakt worden van de recent verschenen Infantile Hemangioma Referral Score (IHRes); (https://www.ihscoring.com/wp-content/uploads/2020/01/PFD-PDF-RESULTATS_NL.pdf). Een kanttekening hierbij is dat het nieuwe advies vanuit deze richtlijn luidt om bij meer dan 10 IH te verwijzen



Figuur 1: IH in baardregio



Figuur 2: IH centraal in het gelaat

Behandel mogelijkheden

Met de komst van bètablokkers in de behandeling van IH zijn veel klassieke therapeutische opties minder gebruikelijk of obsoleet geworden. Dit betreft verschillende topicale, intralesionale en systemische behandelingen die soms tientallen jaren zijn gebruikt waaronder imiquimod, interferon en cytostatica, radiotherapie en cryotherapie. Eigenlijk is er voor deze behandelopties bijna geen indicatie meer bij IH. Hieronder volgt een overzicht van de huidige behandel mogelijkheden naast de orale bètablokkers (deze komen uitgebreid aan bod in UV 4 en 5).

Systemische corticosteroiden

Tot 2008 waren systemische corticosteroiden het middel van eerste keus voor gecompliceerde IH. De effectiviteit was wisselend. Door het langdurig gebruik werden er geregeld bijwerkingen gezien: hypertensie, infecties, groeiachterstand, intracranieële hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, verdunning van de huid, slechtere wondgenezing, vochtretentie, syndroom van Cushing en maagulcera.

Intralesionale injectie van triamcinolon (Kenacort A10) is een mogelijk alternatief voor snelgroeiende hemangiomen. Het nadeel is dat deze behandeling onder narcose moet plaatsvinden en, ofschoon beperkter, ook systemische bijwerkingen heeft. Ook kan het afhankelijk van de lokalisatie tot complicaties leiden (zoals blindheid bij injecties bij het oog)

Sinds de ontdekking van de werkzaamheid van bètablokkers in 2008 bij IH wordt nog maar zelden gekozen voor orale corticosteroiden. (Intralesionale) corticosteroiden kunnen worden overwogen bij patiënten met complexe IH die niet reageren op bètablokkers, bijvoorbeeld bij ulceratie of bij patiënten met contra-indicaties voor bètablokkers of onacceptabele bijwerkingen van bètablokkers. De combinatie van orale corticosteroiden en bètablokkers verhoogt echter het risico op hypoglycaemie.

Topicale behandelingen

Verschillende case-reports, case-series en RCT's laten effectiviteit zien van topicale bètablokkers zoals propranolol of timolol. Timolol is intrinsiek potenter dan propranolol. Topicale bètablokkers zijn effectief bij oppervlakkige IH die niet of nauwelijks boven het niveau van de huid uitkomen en geen diepe component hebben. De groei van IH in de dikte (bij dieper gelegen IH) wordt niet geremd door onvoldoende diepte penetratie van het middel in het IH. Vanwege het omzeilde first-pass-effect in de lever bij topicaal toegepaste geneesmiddelen kunnen verhoogde serumspiegels ontstaan en is biologische beschikbaarheid niet altijd duidelijk. Transcutane resorptie kan leiden tot systemische effecten. Daarom wordt bij prematuren bij een goede behandelindicatie de voorkeur gegeven aan (lage dosis) orale bètablokkers boven topicale bètablokkers.

Topicale behandeling met timolol bleek veilig voor IH bij voldragen zuigelingen in een dosis van minder dan 0,2 mg/kg/dag, maar ook rondom topicale bètablokkerbehandeling van deze kinderen (tevens bij lagere doseringen) blijft alertheid geboden en kunnen er dus systemische bijwerkingen optreden.

Bij kinderen zónder risicofactoren met een oppervlakkig (< 1-2mm hoogte) IH kan timolol veilig worden toegepast (off-label): timolol oogdruppels (0,5%) maximaal tweemaal daags 2 druppels óp het IH. De druppels kunnen worden toegediend door de ouder/verzorger; deze kan een druppel op de eigen vinger aanbrengen en uitsmeren over het IH. Een nadelig effect kan irritatief eczeem zijn.

Chirurgische behandelopties

Gedurende vele jaren was chirurgische behandeling een zeer belangrijke therapeutische optie bij gecompliceerde IH. Door medicamenteuze behandeling (bètablokkers) wordt het indicatiegebied voor vroege chirurgie steeds kleiner.

Conventionele (vroeg) chirurgie is geïndiceerd als het IH niet op bètablokkers (of corticosteroïden) reageert. Ook is chirurgie te overwegen bij gesteelde, ulceratieve IH in de vroege fase en/of bij (verwacht) onvoldoende (snel) effect van medicamenteuze behandeling. IH met ulceratie laten altijd een litteken achter (op het behaarde hoofd kunnen ulceratieve IH bijvoorbeeld alopecia veroorzaken); dit maakt de overweging tot een chirurgische interventie soms gemakkelijker.

Late (plastische) chirurgie heeft van oudsher een belangrijke rol in de reconstructie van restafwijkingen van het IH na regressie (overtollige huid, fibro-fatty tissue of littekens). Het effect van vroege bètablokkerbehandeling op de ernst van restafwijkingen (en de noodzaak tot corrigerende chirurgie) zal de komende jaren duidelijk worden. Het moment van chirurgie moet bepaald worden in overleg met chirurg, anesthesioloog en (ouders van de) patiënt.

Vaatlasers en ablatieve lasers kunnen na involutie van het IH worden toegepast bij de behandeling van persisterende teleangiëctasieën. In de vroege fase van het hemangioom is er géén plaats voor laserbehandeling.

Management bij ulceratieve IH

Ulceratieve IH kunnen leiden tot pijn, infectie en/of littekenvorming. Behandeling vereist ervaring, bij voorkeur in (samenpraak met) een expertisecentrum. Ulceratie ontstaat rond de mediane leeftijd van 4-8 maanden. Een voorbode van ulceratie kan grijs- of wit verkleuring zijn van het IH ('white hemangioma'). Een eerste teken van ulceratie is necrose van de huid (schilfering, of lichtbruine tot zwarte crustae). Ulceratie van een IH veroorzaakt pijn en littekens. Bloedingen komen maar weinig voor bij (ulceratieve) IH. Ulceratie wordt vaker gezien bij grote segmentale IH, grotere, bolle IH met een oppervlakkige component, IH met maceratie (smetten) in plooiën, en IH in het luiergebied. Bij de laatste twee is daarom het advies om de plooiën vanaf het moment van ontstaan te beschermen met een zinkoxide-bevattend smeersel.

Voorkómen van ulceratie lukt in de praktijk niet altijd. Vroege start met een systemische bètablokker kan mogelijk ulceratie voorkomen bij risico-hemangiomen of geeft snellere genezing. Het is niet duidelijk of topicale bètablokker-behandeling ulceratie kan voorkomen.

Als er sprake is van ulceratie wordt het volgende beleid geadviseerd; dit blijft maatwerk en vraagt vaak creativiteit van zorgverleners en ouders.

- Pijnstilling: paracetamol drank of NSAID. Soms kan vanwege pijn bij ulceratie opname geïndiceerd zijn.
- Wondzorg; streven naar vochtig wondmilieu:
 - Debridement van necrotische crustae (warm kompres)
 - Niet-klevend siliconen gaas eventueel in combinatie met colloïdale wondgel op alginaat-basis; dit maakt de wond schoon.
 - Absorberend siliconen schuimverband geeft bescherming.
 - Een hydrocolloïd wondverband is soms van meerwaarde bij een ulcus in het luiergebied zodat de wond wordt beschermd tegen urine/ faeces. Hierbij moet verweking worden voorkomen, omdat dit de kans op bloedingen vergroot.
 - Ulceratieve IH in het luiergebied: beschermen met ZOK-zalf (zinkoxidekalkwaterzalf, ZOK-zalf FNA (Unguentum zinci oxidi et solutionis calcii hydroxidi FNA)) of een ander zinkoxide-bevattend smeersel.
- Oraal antibioticum bij geïnfecteerde (en/ of riekende) ulceratieve IH.
- Behandeling van het IH zélf, met systemische bètablokkers, is met name effectief bij volumineuze ulceratieve IH in de groeifase; minder bij vlakke segmentale IH.
- Terughoudendheid is geboden met topicale bètablokkers bij ulceratieve IH vanwege pijn bij applicatie en het systemische effect bij een verstoorde huidbarrière.

Overzicht uitgangsvragen

In de richtlijn **Infantiele Hemangiomen 2021** worden de volgende uitgangsvragen en beantwoord:

Natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen

- Wat is het natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen en welke complicaties kunnen er optreden?

Aanvullend onderzoek

- Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen en voor welk aanvullend onderzoek kan het beste worden gekozen?

Behandelindicatie

- Wanneer is behandeling geïndiceerd en wanneer heeft een afwachtend beleid de voorkeur?

Orale bètablokkers

- Wat is de effectiviteit van verschillende orale bètablokkers?

Behandelduur van orale bètablokkers

- Welke factoren bepalen de duur van behandeling met orale bètablokkers?

Overzicht conclusies en aanbevelingen

Natuurlijk beloop van IH

IH vertonen een karakteristiek niet-lineair groeipatroon. Ze manifesteren zich meestal tijdens de 1^e of 2^e levensweek. Vervolgens treedt de meeste groei van het IH op tussen de leeftijd van 5-8 weken; aan het einde van de 4^e levensmaand is 80% van de maximale grootte bereikt. Vervolgens komt de groei meestal tot stilstand tussen de leeftijd van 7 en 12 maanden. IH ondergaan spontane involutie tussen het 2^e en 6^e levensjaar waarbij aan het einde van het 4^e jaar 90% van het IH compleet in regressie is. Een groot gedeelte van de patiënten behoudt na natuurlijke involutie van het IH enige vorm van restafwijkingen.

Een deel van de patiënten met een IH ontwikkelt complicaties en heeft mogelijk behandeling nodig. Het percentage (verwezen) patiënten dat een complicatie ontwikkelt ligt ongeveer tussen de 5% en 24%. Lokalisatie, grootte, type en patroon van het IH en de leeftijd van het kind bepalen risico, type en ernst van complicaties (en associaties).

Patiënten jonger dan 6 maanden met 10 of meer cutane IH hebben een verhoogd risico op lever- en viscerale IH. Complicaties van orgaanmanifestaties zijn zeer zeldzaam, maar potentieel levensbedreigend.

IH kunnen een onderdeel zijn van een onderliggende en/of structurele afwijking. Vooral segmentale en oppervlakkige of minimal-growth type IH in het gelaat of in de lumbosacrale/peri-anaale/genitale gebied zijn geassocieerd met structurele afwijkingen of syndromen. Hierbij moet men het PHACES of LUMBAR syndroom overwegen.

Aanvullend onderzoek

IH worden in het algemeen klinisch gediagnosticeerd. Bij twijfel over de diagnose IH is Doppler of echo-Doppler de eerste diagnostische stap. Daarnaast kan met echografie de diepte en grootte van een IH tot op zekere hoogte geëvalueerd worden.

Patiënten met een IH met risico op complicaties of een voor IH verdachte afwijking met atypisch beloop dienen te worden doorverwezen naar een expertisecentrum of multidisciplinair team met specialisten met ervaring met IH om te bepalen of er een indicatie is voor specifieke diagnostische maatregelen.

Overweeg histopathologisch onderzoek (na MRI) indien er onderscheid gemaakt moet worden tussen een atypisch IH en andere (maligne) tumoren; bij IH is de glut-1 kleuring altijd positief.

Verricht in het geval van 10 of meer cutane IH bij kinderen jonger dan 6 maanden echografie van de lever (en gehele abdomen) om hepatische en/of viscerale IH uit te sluiten.

Verricht bij de diagnose van grote of multifocale (intra-hepatische) IH zo vroeg mogelijk een screening op hypothyreoidie.

Bij verdenking op het PHACES syndroom is een MRI/MRA geïndiceerd voor evaluatie van het hoofdhalsgebied (inclusief de aortaboog en brachiocephale takken). Verwijs deze kinderen daarnaast naar een kindercardioloog voor echocardiografie vanwege mogelijke cardiale afwijkingen en naar een oogarts om visuele complicaties uit te sluiten.

Bij patiënten met een risico of verdenking op het LUMBAR-syndroom kunnen spinale echo-Doppler en echo-Doppler van het abdomen en bekken worden gebruikt voor een eerste

screening. Mocht er na een echografie nog steeds twijfel zijn over de bevindingen, overweeg dan een MRI-scan als gevoeliger diagnostische techniek.

Verwijs kinderen met volumineuze IH naar een kindercardioloog voor echocardiografie vanwege het verhoogde risico op high output hartfalen.

Verwijs kinderen met perioculaire IH en/of intraorbitale IH altijd naar een oogarts vanwege het risico op amblyopie, om visuele complicaties uit te sluiten en ook om te bepalen of er een behandelindicatie is.

Behandelindicatie

Overleg met of verwijs een patiënt met een IH met een verhoogd risico op complicaties naar een multidisciplinair team van een expertisecentrum voor evaluatie, specifieke diagnostiek en indicatiestelling of opstart van behandeling van het IH.

Behandeling is noodzakelijk of moet overwogen worden bij alle patiënten met levens- en functiebedreigende IH, ulceratieve IH en IH met (grote) kans op deformaties of restafwijkingen (zie tabel 3 op blz 43). De afweging voor al-dan-niet behandelen zal in overleg met ouders of verzorgers van de patiënt moeten worden gedaan via shared decision making.

Indien ervoor wordt gekozen niet te behandelen (actieve non-interventie), moet een patiënt met een IH met mogelijke risico's, vooral in de proliferatiefase, nauwlettend en regelmatig gecontroleerd worden. Fotodocumentatie wordt hierbij aanbevolen.

Het aanbevolen interval voor de follow-up van een IH met mogelijke risico's, waarbij gekozen is voor actieve non-interventie, kan rekening houdend met de leeftijd als volgt worden bepaald: Leeftijd (in maanden) = follow-up interval in weken

Orale bètablokkers

Behandel (potentieel) gecompliceerde IH gedurende ten minste 6 maanden met systemisch propranolol 2-3 mg/kg/dag (verdeeld over 2-3 dagdoses). Bespreek voor de start van de behandeling het risico op bijwerkingen en de kans op recidiegroei.

Patiënten met (potentieel) gecompliceerde IH kunnen op basis van klinische ervaring ook systemisch behandeld worden met atenolol 1mg/kg/dag (in 1 dosis). Indien er pulmonale bijwerkingen door bronchoconstrictie (te verwachten) zijn, heeft een systemische behandeling met atenolol de voorkeur boven propranolol.

Voor prematuren (tot een post terme leeftijd van 5 weken) en à terme kinderen jonger dan 5 weken moet er overleg plaatsvinden met een expertisecentrum voor medicatie- en doseringsadviezen.

Behandelduur van orale bètablokkers

Individualiseer de (duur van de) behandeling van IH met systemische bètablokkers afhankelijk van de indicatie voor behandeling, behandelrespons, bijwerkingen en risicofactoren voor recidiegroei.

Houd bij het bepalen van de behandelduur rekening met de volgende risicofactoren voor het ontstaan van recidiegroei; staken behandeling onder de leeftijd van 12 maanden, het vrouwelijk geslacht, diepe en gemengde IH en een segmentaal patroon van het IH.

Start behandeling met een bètablokker in de groeifase van het IH, dus voor de leeftijd van 2-4 maanden en maak rond de leeftijd van 12 maanden de balans op om te kijken of er al kan worden afgebouwd of gestopt. Onderstaande afwegingen spelen daarbij een rol:

- Bestaat het risico van de behandelindicatie nog (bijvoorbeeld in het geval van ulceratie)? Indien dit niet het geval is, overweeg dan de behandeling te staken.
- Is er een risico op onacceptabele hergroei (bijvoorbeeld bij een visusbedreigend IH of een IH van de luchtwegen)? Overweeg langer door te behandelen of langzamer af te bouwen.
- Is het cosmetisch resultaat een reden om de behandeling langer voor te zetten? Dit dient in goed overleg met ouders te worden bepaald.

Overweeg de behandeling met systemische bètablokkers bij infantiele IH met verhoogd risico op recidiegroei af te bouwen in plaats van abrupt te staken.

Natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen (2019)

Uitgangsvraag 1

Wat is het natuurlijk beloop van infantiele hemangiomen en welke complicaties kunnen er optreden?

Inleiding

IH presenteren zich op verschillende manieren. Ze zijn niet of nauwelijks aanwezig bij de geboorte; vaak is er wel een precursor laesie (voorloper vlek). Deze kan bestaan uit een bleek gebied, teleangiëctastieën of een paars-rode macula met daaromheen een bleke halo. Deze laesie neemt in de eerste levensweken toe, wordt meer zichtbaar en ontwikkelt zich tot een fluweelrode plaque of tumor. Met betrekking tot groeiwijze wordt onderscheid gemaakt in verschillende types: oppervlakkige, dieper gelegen en gemengde IH. Daarnaast is er nog een bijzonder en zeldzaam type dat initieel sterk kan lijken op een capillaire malformatie (abortief IH / minimal or arrested growth (MAG) IH). In principe gaan alle IH ná de groeifase spontaan in regressie. De meeste IH zijn klein, zitten op een onschuldige locatie en vereisen geen behandeling. Vanwege grootte of locatie kunnen sommige IH echter potentieel problematisch zijn. Het gaat hierbij om IH die permanente deformaties of littekens kunnen veroorzaken, IH in de lever of luchtwegen en IH met potentieel voor functionele bedreiging, ulceratie en onderliggende geassocieerde afwijkingen en syndromen. In dit hoofdstuk wordt globaal het beloop van IH en de potentiële complicaties en geassocieerde syndromen beschreven.

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor deze uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van het 'Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen' hetgeen in 2017 werd vastgesteld door 4 samenwerkende (door de minister van VWS erkende) expertisecentra op het gebied van aangeboren vaatafwijkingen samen met patiëntenvereniging Hevas. De tekst uit het consensusdocument werd aangevuld met informatie uit het overzichtsartikel van Leaute-Labreze et al. uit de Lancet 2017 en de 'Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas' van de American Academy of Pediatrics van Krowchuk et al. uit 2019.

Voor de volledigheid werd er op 4 februari 2019 aanvullend voor uitgangsvraag 1 en 3 een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage 2.

De resultaten van de search werden door twee auteurs (CvdH en EM) onafhankelijk beoordeeld. Voor de beantwoording van uitgangsvraag 1 werd geselecteerd op vooraf opgestelde selectiecriteria; prospectieve studies, RCTs, systematische reviews en relevante observationele studies, niet gerandomiseerde studies en retrospectieve studies, N ≥10 patiënten, publicatiedatum van maximaal 20 jaar oud, humane studies, Nederlands- en Engelstalige studies, infantiele hemangiomen incl. PHACE(S), LUMBAR, Spinal dysraphism. Als exclusiecriteria werden aangehouden: case reports, case series, studies over NICH/RICH/PICH, dubbele publicaties, beschreven beloop ónder behandeling.

Er werden in totaal 629 studies gevonden op basis van de algemene zoekstrategie. Voor uitgangsvraag 1 werden op basis van screening op titel en abstract 84 studies geïncludeerd. Uit de selectie van andere uitgangsvragen werden nog 24 studies geïncludeerd op titel en abstract. Na full tekst screening werden er voor uitgangsvraag 1 in totaal 53 studies meegenomen in een algemene beschrijving. In de literatuurlijst onderaan dit hoofdstuk worden de gebruikte studies vermeld.

Onderstaande tekst is een overzicht van de bestaande literatuur over het natuurlijk beloop en de complicaties van IH, aangevuld met ervaringen vanuit de klinische praktijk.

Beloop

IH vertonen een karakteristiek niet-lineair groeipatroon. Ze manifesteren zich meestal tijdens de eerste of tweede levensweek, maar niet later dan de leeftijd van 12 weken. Tot bij 65% van de kinderen worden precursor laesies waargenomen bij de geboorte. Gewoonlijk beginnen IH na een latente periode van 1-3 weken te groeien. De meeste groei treedt op tussen 5 en 8 weken; de groeisnelheid daalt daarna en de groei komt tot stilstand meestal tussen de leeftijd van 7 en 12 maanden. Oppervlakkige IH bevinden zich in de bovenste dermis en epidermis en verschijnen meestal als fluweelrode papels of plaques. Diepe IH strekken zich uit tot het subcutane vetweefsel en kunnen zich presenteren als livide/blauwe tot huidkleurige tumoren met onscherp omschreven randen. Omdat dieper gelegen IH langzamer groeien, vallen ze vaak pas later op, mediaan rond de leeftijd van 2 maanden. Grote, focale, dieper gelegen IH, met name in de parotis en de lip, kennen een verlengde groeifase (> 12 maanden, zeldzaam tot het 2^e – 3^e levensjaar).

IH ondergaan spontane involutie tussen het 1^e en 6^e (en soms tot het 10^e) levensjaar. Op de leeftijd van 4 jaar is de regressie compleet in 90% van de IH. Sommige IH verdwijnen zonder een spoor achter te laten, maar bij verwezen patiënten treden restafwijkingen op in meer dan 50% van de onbehandelde IH.

Complicaties

Een deel van de patiënten met een IH ontwikkelt complicaties en heeft mogelijk behandeling nodig. Het percentage patiënten dat een complicatie ontwikkelt varieert in verschillende studies en populaties, van 5% tot maximaal 24%. Bij deze percentages gaat het vaak om patiënten die naar de 2^e of 3^e lijn zijn verwezen. Het type en de ernst van complicaties zijn afhankelijk van de lokalisatie, grootte, type en patroon van het IH en de leeftijd van het kind. Typische complicaties zijn ulceratie, functiebeperking (soms levensbedreigend) en (dreigende of feitelijke) deformatie.

Ulceratie

Ulceratie, geassocieerd met pijn en ongemak, is de meest voorkomende complicatie van IH en wordt gezien bij 15-25% van de IH-patiënten in een specialistisch centrum; in de algemene populatie is dit percentage lager. Ulceratie treedt vaker op bij meisjes dan bij jongens. Locaties gevoelig voor ulceratie zijn de (onder)lip, het hoofd-hals gebied en de anogenitale regio. In het luiergebied geeft frictie van de luier en frequente blootstelling aan faeces en urine maceratie van de huid van het IH hetgeen ulceratie lijkt te bevorderen. Grote, superficiële (plaquevormige) IH vertonen vaker ulceratie dan kleine, focale of diepe IH. Ulceratie ontstaat op de mediane leeftijd van 4-8 maanden, veelal in de proliferatiefase, vóór het 1^e levensjaar. Witte of grijze verkleuring van het IH vóór de leeftijd van 6 maanden kan een voorbode zijn voor ulceratie en ulceratie kan aanleiding geven tot pijn of infectie; bloedingen komen maar zelden voor. Ulceratie kan blijvende restlaesies zoals littekens en verkleuring veroorzaken, afhankelijk van de anatomische locatie kan het misvorming geven, bijvoorbeeld door necrose van het neustussenschot door ulceratie.

Obstructie en (vitale) functiebeperking

Perioculaire en intraorbitale IH

Perioculaire en/of intraorbitale IH kunnen ernstige visusproblematiek veroorzaken zoals permanente amblyopie, astigmatisme, anisometropie, proptosis of strabisme. Een pupil bedekkende ptosis als gevolg van een perioculair IH is reden tot verwijzing op korte termijn. Ook kleine laesies rond het oog kunnen amblyopie veroorzaken. Intraorbitale IH zijn zeldzaam maar de mogelijke complicaties hiervan zijn onder andere proptosis, belemmerde sluiting van het ooglid (waardoor hoornvliesproblemen kunnen ontstaan) en beschadiging van de nervus opticus met blijvende slechtheid tot gevolg.

Nasale IH

IH van de neus (ook op de neuspunt) zijn vaker geassocieerd met complicaties dan IH op andere lichaamsdelen. De meest voorkomende complicaties van nasale IH zijn ulceratie, deformatie en functionele beperkingen of luchtwegobstructie (dit kan de ademweg bedreigen, aangezien kinderen tot het einde van het 1^e levensjaar volledig afhankelijk zijn van neusademhaling).

Subglottische of intratracheale IH

IH kunnen overal in de luchtweg voorkomen maar zijn meestal subglottisch (direct onder de stembanden) gelokaliseerd. Andere locaties zijn met name supraglottisch en intratracheaal. Cutane IH in het baardgebied zijn geassocieerd met een verhoogd risico op subglottische lokalisatie van een IH. Een IH in de luchtweg kan leiden tot levensbedreigende luchtwegobstructie en vormt dus altijd een behandelindicatie. Karakteristiek is dat er direct na de geboorte geen luchtwegklachten aanwezig zijn; rond de leeftijd van 6-12 weken ontstaan progressieve klachten van stridor. Een subglottisch IH kan naast een stridor ook een blafhoest veroorzaken. Ook kan het zo zijn dat de patient in kwestie bij eerste presentatie is gezien/opgenomen met de diagnose croup terwijl dit erg aspecifiek is voor die leeftijd. Dit gegeven zou ertoe moeten leiden dat de KNO-arts geconsulteerd wordt. Bij een kind met een IH elders op het lichaam en (progressieve) stridor in de eerste paar levensmaanden dient men uit te gaan van een subglottisch IH tot het tegendeel bewezen is.

Periorale IH

Lip IH of periorale IH kunnen van invloed zijn op de inname van voeding, al dan niet door ulceratie en zijn daardoor indirect levensbedreigend omdat de intake van voeding en vocht in gevaar kan komen.

Volumineuze IH

Grote volumineuze IH kunnen in bijzondere gevallen high output congestief hartfalen (secundair aan uitgebreide arterioveneuze shunting) en hypothyreoïdie veroorzaken. Daarnaast kunnen ze mogelijk problemen geven bij de motorische ontwikkeling van een kind. Een volumineus IH in de nek kan bijvoorbeeld positionele torticollis veroorzaken en daarnaast invloed hebben op de nekmobiliteit waardoor omrollen bemoeilijkt wordt.

Multifocale IH

Kinderen jonger dan 6 maanden met 10 of meer cutane IH hebben een verhoogd risico op lever- en viscerale IH; dit wordt ook wel geduid als diffuse neonatale hemangiomatose. Complicaties van orgaan manifestaties zijn zeer zeldzaam, maar kunnen potentieel levensbedreigend zijn. Hepatische IH kunnen focaal, multifocaal of diffuus zijn. Multifocale hepatische IH zijn in het algemeen asymptomatisch en nemen in de loop van de tijd af. Echter in zeldzame gevallen kunnen ook (multifocale) hepatische IH, net als bij grote volumineuze IH elders op het lichaam, high output congestief hartfalen veroorzaken. Diffuse hepatische IH worden vaker geassocieerd met hepatomegalie wat kan leiden tot abdominaal en/of thoracaal compartiment syndroom en schildklier-dysfunctie (hypothyreoïdie, door inactivatie van TSH). Hoewel ook diffuse hepatische IH na verloop van tijd geleidelijk involueren, kan vooraf significante morbiditeit en mortaliteit optreden.

Deformatie en restafwijkingen

Meer dan 50% van de onbehandelde IH, die verwezen zijn naar een expertisecentrum, behoudt na natuurlijke involutie restafwijkingen zoals atrofie, teleangiëctastieën, huidsurplus, fibrofatty tissue, pigmentatieveranderingen en littekens (na ulceratie). Deformatie kan het gevolg zijn van grote IH, centraal in het gelaat, in het bijzonder ter plaatse van het centrofaciale- of parotisgebied. Van neus- en lip-IH is het bekend dat spontane regressie traag en vaak onvolledig kan zijn. Ook subcutane IH rond het parotisgebied zijn vaak groot en hebben de neiging om langzamer in regressie te gaan dan andere IH.

Geassocieerde syndromen

Voor een deel van de IH kan het IH een kenmerk of onderdeel zijn van een onderliggende aandoening en/of structurele afwijkingen. Dit betreft met name de segmentale en oppervlakkige of minimal-growth type IH in het gelaat of in het lumbo-sacrale/ peri-anale/ genitale gebied, welke geassocieerd kunnen zijn met structurele afwijkingen of syndromen.

De volgende structurele afwijkingen/ syndromen dienen hierbij overwogen te worden:

PHACES Syndroom (soms ook aangeduid als PHACE)

Het acroniem PHACES staat voor: Posterior fossa malformatie (achterste deel van de hersenen), Hemangiomen, Arteriële vaatafwijkingen, Cardiale afwijkingen, oog (Eye) afwijkingen en Sternum afwijkingen. De meest voorkomende extracutane manifestaties in PHACES zijn arteriële anomalieën (aplasie, afwijkende oorsprong of verloop, stenose) van cerebrale vaten, gevolgd door anomalieën aan de aortaboog (afwijkende a. subclavia, coarctatio aortae). Er zijn gevallen van arteriële ischemische beroerte gerapporteerd bij PHACES. Om tot de diagnose PHACES te komen zijn criteria vastgesteld tijdens een consensusbespreking in 2016 waarbij besloten is dat er minimaal een segmentaal IH in het gelaat of scalp (of een IH > 5 cm) moet zijn in combinatie met één of meerdere van de andere kenmerken. Ook grotere, segmentale IH op de bovenste lichaamshelft kunnen geassocieerd zijn met de structurele afwijkingen van PHACES; het 'PHACE-without-face' fenomeen.

LUMBAR syndroom en spinaal dysraphisme

Midline IH in het lumbo-sacrale of perineale gebied, bekend onder acroniemen als LUMBAR, PELVIS of SACRAL syndroom zijn analoog aan PHACES en kunnen ook een aanwijzing zijn voor geassocieerde, onderliggende problematiek. Het acroniem LUMBAR wordt het meest gebruikt en staat voor Lower body IH en andere cutane defecten, Urogenitale anomalieën/Ulceratie, Myelopathy, Bot-deformiteiten, Anorectale malformaties/Arteriële anomalieën en Renale afwijkingen.

Lumbo-sacrale of perineale IH in de midline kunnen dus geassocieerd zijn met urogenitale- (hypospadie, blaas-extrusie, renale afwijkingen), anorectale- en vasculaire anomalieën, maar ook met spinaal dysraphisme.

Conclusies

IH vertonen een karakteristiek niet lineair groeipatroon. Ze manifesteren zich meestal tijdens de 1^e of 2^e levensweek. Vervolgens treedt de meeste groei van het IH op tussen de leeftijd van 5-8 weken; aan het einde van de 4^e levensmaand is 80% van de maximale grootte bereikt. Vervolgens komt de groei meestal tot stilstand tussen de leeftijd van 7 en 12 maanden. IH ondergaan spontane involutie tussen het 2^e en 6^e levensjaar waarbij aan het einde van het 4^e jaar 90% van de IH compleet in regressie is. Een groot gedeelte van de patiënten behoudt na natuurlijke involutie van het IH enige vorm van restafwijkingen.

Een deel van de patiënten met een IH ontwikkelt complicaties en heeft mogelijk behandeling nodig. Het percentage (verwezen) patiënten dat een complicatie ontwikkelt ligt ongeveer tussen de 5% en 24%. Lokalisatie, grootte, type en patroon van het IH en de leeftijd van het kind bepalen risico, type en ernst van complicaties (en associaties).

Patiënten jonger dan 6 maanden met 10 of meer cutane IH hebben een verhoogd risico op lever- en viscerale IH. Complicaties van orgaanmanifestaties zijn zeer zeldzaam, maar potentieel levensbedreigend.

IH kunnen een onderdeel zijn van een onderliggende en/of structurele afwijking. Vooral segmentale en oppervlakkige of minimal-growth type IH in het gelaat of in de lumbo-sacrale/peri-anale/genitale gebied zijn geassocieerd met structurele afwijkingen of syndromen. Hierbij moet men het PHACES of LUMBAR syndroom overwegen.

Literatuur

- Bauland CG, Luning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(4):1643-1648.
- Bayer ML, Frommelt PC, Blei F, et al. Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE syndrome registry). *Am J Cardiol* 2013; 112: 1948–52.
- Bosemani T, Puttgen KB, Huisman TA, et al. Multifocal infantile hepatic hemangiomas--imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature. *European journal of pediatrics*. 2012;171(7):1023-1028.
- Bramhall RJ, Quaba A. A review of 58 patients with periorbital haemangiomas to determine appropriate cases for intervention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61(2):138-49
- Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Archives of dermatology*. 2008;144(12):1632-1637.
- Canty KM, Horii KA, Ahmad H, Lowe LH, Nopper AJ. Multiple cutaneous and hepatic hemangiomas in infants. *Southern Medical Journal*. 2014;107(3):159-64.
- Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):684-689, 689 e681.
- Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013;131(1):99-108.
- Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62–67.
- Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatric dermatology*. 2011;28(6):663-669.
- Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):789-794.
- Dubois J, Milot J, Jaeger BI, et al. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):614-619.
- Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, et al. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010;63(1):1-8.
- Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:24-33 e22.
- Girard C, Bigorre M, Guillot B, et al. PELVIS Syndrome. *Archives of dermatology*. 2006;142(7):884-888.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-887.
- Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010; 126: e418–26.
- Haggstrom AN, Skillman S, Garzon MC, et al. Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway hemangiomas. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011;137(7):680-687.
- Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Archives of dermatology*. 2012;148(2):197-202.
- Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 2009;19(2):152-156.
- Hevas. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen. 5 juli 2017
- Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):245-253.
- Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):795-801 e791-797.
- Jockin YM, Friedlander SF. Periocular infantile hemangioma. *International ophthalmology clinics*. 2010;50(4):15-25.
- Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(6):962-972.
- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475

- Kryatova MS, Rainer BM, Zhao J, Villarroel VA, Yasmine Kirkorian A, Grossberg AL, et al. Retrospective Study of Nasal Infantile Hemangiomas: Characteristics, Complications, and Outcomes. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(6):652-8.
- Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
- Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017.
- Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *The British journal of dermatology*. 2013;169(1):20-30.
- Martin JM, Sanchez S, Gonzalez V, Cordero P, Ramon D. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: A retrospective case series. *Pediatric Dermatology*. 2018;15:15.
- Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 1447–56.
- Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *The British journal of dermatology*. 2014;170(4):907-913.
- Nabatian AS, Milgraum SS, Hess CP, et al. PHACE without face? Infantile hemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial hemangiomas and associated structural malformations. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):235-241.
- O TM, Alexander RE, Lando T, et al. Segmental hemangiomas of the upper airway. *The Laryngoscope*. 2009;119(11):2242-2247.
- Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):643-646.
- Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gopal SC, Gupta DK. Conservative management of ulcerated haemangioma--twenty years experience. *International Wound Journal*. 2009;6(1):59-62.
- Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(3):541-553.
- Samuelov L, Kinori M, Rychlik K, Konanur M, Chamlin SL, Rahmani B, et al. Risk factors for ocular complications in periocular infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(4):458-62.
- Schupp CJ, Holland-Cunz S, Schenk JP, Weisser H, Grimm D, Günther P. Multiple hemangiomas and hemangiomatosis - Risk factors and outcome over an eight year period. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2010;20(6):379-81.
- Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, et al. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(3):262-268.
- Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *The British journal of dermatology*. 2007;156(5):1050-1052.
- Siegel DH, Tefft KA, Johnson KT, et al. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke* 2012; 43: 1672–74.
- Stockman A, Boralevi F, Taieb A, et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology*. 2007;214(1):40-45.
- Suh KY, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Archives of Dermatology*. 2010;146(9):971-6.
- Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012;130(2):e314-320.
- Uthurriague C, Boccara O, Catteau B, Fayoux P, Léauté-Labrèze C, Chiaverini C, et al. Skin patterns associated with upper airway infantile haemangiomas: A retrospective multicentre study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016;96(7):963-6.
- Vergine G, Marsciani A, Pedini A, et al. Efficacy of propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe infantile hepatic hemangioma. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):256-260.
- Vredenburg AD, Janmohamed SR, de Laat PC, et al. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *The British journal of dermatology*. 2013;169(1):188-191.
- Weitz NA, Bayer ML, Baselga E, et al. The “biker-glove” pattern of segmental infantile hemangiomas on the hands and feet. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(3):542-547.

- Yan AC. Pain management for ulcerated hemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2008;25(6):586-589.
- Yanes DA, Pearson GD, Witman PM. Infantile Hemangiomas of the Lip: Patterns, Outcomes, and Implications. *Pediatric dermatology*. 2016;33(5):511-517.
- Yeh I, Bruckner AL, Sanchez R, et al. Diffuse infantile hepatic hemangiomas: a report of four cases successfully managed with medical therapy. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 267–75.

Aanvullend onderzoek (2019)

Uitgangsvraag 2

Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen en voor welk aanvullend onderzoek kan het beste worden gekozen?

Inleiding

De meeste IH kunnen in het algemeen eenvoudig worden onderscheiden van andere (vasculaire) tumoren of vaatmalformaties door het typische groei- en regressiepatroon van IH. Toch bestaan er in de neonatale fase een aantal andere snelgroeiende tumoren die erg kunnen lijken op het IH. Het is van belang om het veel voorkomende IH te onderscheiden van andere benigne of maligne afwijkingen, die soms zeldzaam zijn, zodat tijdig het juiste beleid wordt gekozen. In dit hoofdstuk geven wij een overzicht van de diagnostische middelen die hierbij ingezet kunnen worden.

Daarnaast kan in het geval van specifieke IH verder aanvullend onderzoek geïndiceerd zijn. Ook dit wordt uitgewerkt in dit hoofdstuk.

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor deze uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van het 'Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen' hetgeen in 2017 werd vastgesteld door 4 samenwerkende (door de minister van VWS erkende) expertisecentra op het gebied van aangeboren vaatafwijkingen samen met patiëntenvereniging Hevas. De tekst uit het consensusdocument werd aangevuld met informatie uit het overzichtsartikel van Leaute-Labreze et al. uit de Lancet 2017 en de 'Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas' van de American Academy of Pediatrics van Krowchuk et al. uit 2019. Voor de volledigheid werd er op 6 februari 2019 aanvullend voor uitgangsvraag 2 een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage

De resultaten van de search werden door twee auteurs (DH en PdL) onafhankelijk beoordeeld. In 1^e instantie werd voor de beantwoording van uitgangsvraag 1 geselecteerd op vooraf opgestelde selectiecriteria; prospectieve studies, RCTs, systematische reviews en relevante observationele studies, niet gerandomiseerde studies en retrospectieve studies, N ≥10 patiënten, publicatiedatum van maximaal 20 jaar oud, humane studies, Nederlands- en Engelstalige studies, infantiele hemangiomen incl. PHACES, LUMBAR, Spinal dysraphism. Als exclusie criteria werden aangehouden: case reports, case series, studies over NICH/RICH/PICH, dubbele publicaties.

Er werden in totaal 498 studies gevonden op basis van de algemene zoekstrategie.

Voor uitgangsvraag 2 werden vervolgens op basis van bovenstaande screening op titel en abstract 70 studies geïnccludeerd. Uit de selectie van andere uitgangsvragen en na het nalopen van referenties uit de literatuur werden nog 18 studies geïnccludeerd op titel en abstract. Na full tekst screening werden er voor uitgangsvraag 2 in totaal 32 studies meegenomen. In de literatuurlijst onderaan dit hoofdstuk worden de gebruikte studies vermeld.

Onderstaande tekst is een overzicht van de bestaande literatuur over de indicatie en het type aanvullend onderzoek bij IH. Dit is aangevuld met ervaringen en aanbevelingen vanuit de klinische praktijk.

Differentiaal diagnose

Dankzij het karakteristieke klinisch beloop van IH, kan de diagnose vaak op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek (zie algemene inleiding) gesteld worden. In een klein percentage (<5%) is er sprake van een atypische presentatie of beloop. Hierbij is aanvullend

onderzoek aangewezen om te differentiëren tussen andere benigne of maligne tumoren of vaatmalformaties. Zie tabel 2 voor een overzicht van de differentiaal diagnose van IH. [Consensusdocument 2017]

Tabel 2. Differentiaal diagnose IH

Aanwezig bij- of ontstaan direct na geboorte	Ontstaan na geboorte
Congenitaal hemangioom (RICH, NICH of PICH)	Granuloma telangiectaticum/ pyogenicum
Kaposiform hemangioendothelioma of tufted angioma	Vaatmalformatie (veneus, lymfatisch of gemengd)
Capillaire malformaties (wijnvlek)	Kaposiform hemangioendothelioma of tufted angioma
Vaatmalformatie (veneus, lymfatisch of gemengd)	Maligne tumoren (sarcoom, lymfoom, cutane lokalisatie van neuroblastoom of leukemie)
Overig: hamartoom, myofibromatosis, dermoidcyste, teratoom, sarcoom (fibrosarcoom), neuroblastoom, leukemie ('blueberry muffin baby'), langerhanscelhistiocytose	Overig: hamartoom, benigne tumoren (pilomatrixoma, Spitz naevus, myofibromatosis, neurofibroom, granuloma faciale, myxoom, lipoblastoom), langerhanscelhistiocytose

(Consensusdocument 2017)

Aanvullend onderzoek

IH worden over het algemeen klinisch gediagnosticeerd. Beeldvorming of ander aanvullend onderzoek zijn in het algemeen niet geïndiceerd. Er zijn echter een aantal uitzonderingen. Als er twijfel is over de diagnose vanwege een afwijkende verschijningsvorm of een atypisch beloop kan verder onderzoek nodig zijn. Maar ook wanneer de diagnose IH al gesteld is, maar het type mogelijk complicaties of associaties met zich meebrengt, waarvoor verder onderzoek moet worden verricht.

Belastend aanvullend onderzoek dient te worden geïndiceerd en uitgevoerd in een expertisecentrum door een multidisciplinair team. [Consensusdocument 2017, Leaute-Labreze 2017]

Aanvullend onderzoek bij twijfel over de diagnose IH:

Beeldvormend onderzoek

Echo-Doppler/duplex

Doppler onderzoek of echografie met Doppler (Duplex) door een ervaren kinderradioloog met expertise op dit gebied is de eerste diagnostische stap wanneer er twijfel bestaat over de diagnose IH. Voordelen van echografie zijn de veiligheid en de patiëntvriendelijkheid. Daarnaast kan het zonder sedatie worden uitgevoerd en vereist het geen blootstelling aan ioniserende straling. Bij duplex-onderzoek verschijnen de meeste IH als een goed gedefinieerde massa met vasculaire kenmerken met een hoge flow, zonder arterioveneuze shunting (een uitzondering hierop zijn hepatische IH, die wel arterioveneuze shunting kunnen vertonen). Deze kenmerken kunnen veranderen naarmate een IH in regressie gaat en uit meer vet- en bindweefsel bestaat met een mindere vascularisatie. Het nadeel van echografie is dat het onderzoeker afhankelijk is en dus door een ervaren specialist dient te worden uitgevoerd. Ook is het zo dat bewegingen van een kind de Doppler meting verstoren, waardoor het kan gebeuren dat er geen betrouwbare meting van de flow komt.

MRI/MRA

MRI/MRA (Magnetic Resonance Imaging/Angiografie) is een beeldvormingstechniek die geschikt is om de weke delen, organen en onderliggende structurele afwijkingen te definiëren, waarbij zonodig intraveneus contrast kan worden gebruikt om vasculaire en goed-doorbloede componenten te beoordelen.

MRI is geschikt om te differentiëren tussen maligne weke delen tumoren, vasculaire malformaties en IH. MRA kan met en zonder intraveneus contrast. Hiermee kan de

vasculaire anatomie in beeld worden gebracht. Dit kan helpen om te differentiëren tussen vasculaire tumoren zoals IH en andere weke delen tumoren. Ook shunting kan hiermee worden getoond.

MRI maakt geen gebruik van ioniserende straling maar kan, gezien de duur van het onderzoek, wel sedatie vereisen. [Krowchuk 2019] Neonaten kunnen soms worden ingebakerd of in hun slaap worden gescand, zodat er zonder sedatie toch geen bewegingsstoringen zijn in het onderzoek. Een MRI/MRA wordt alleen op indicatie verricht in gespecialiseerde centra (speciale MRI protocollen met dynamische series). Men dient rekening te houden met de duur van het onderzoek, omdat langdurige sedatie of herhaalde blootstelling aan anesthetica en sedativa bij kinderen de ontwikkeling van de hersenen negatief kan beïnvloeden. [Krowchuk 2019]

Voor meer informatie over anesthesie bij kinderen (en eventuele schade aan de ontwikkeling van de hersenen) verwijzen we naar de richtlijn 'Anesthesie bij kinderen' (https://www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/anesthesie_bij_kinderen)

CT

Er is zelden indicatie voor het verrichten van een CT bij kinderen met verdenking IH. CT maakt gebruik van ioniserende straling, waarvan bekend is dat dit schadelijk effect heeft juist op jonge kinderen. CT met intraveneus contrastmiddel kan gebruikt worden voor beeldvorming van de vaten en shunting (IH in de lever) maar heeft weinig onderscheidend vermogen in de wekedelen en organen.

Laryngoscopie

Wanneer er verdenking bestaat op een IH in de luchtwegen, bijvoorbeeld vanwege een stridor bij een neonaat van tussen de 6-12 weken, kan de afwijking door een KNO-arts meestal worden vastgesteld door een wakkere flexibele laryngoscopie. Een subglottisch IH ligt doorgaans submucosaal, waardoor het als een submucosale massa oogt, vaak zonder de karakteristieke rode verkleuring. Echter kan het in de praktijk lastig zijn om alleen met wakkere flexibele scopie een volledig en goed beeld van de subglottis te krijgen. In dat geval kan een onderzoek onder narcose noodzakelijk zijn.



Laryngoscopisch beeld van een subglottisch hemangioom

Bron: O-Lee, T.J., & Messner, A.H. (2008). Subglottic hemangioma. *Otolaryngologic clinics of North America*, 41 5, 903-11, viii-ix . <https://www.semanticscholar.org/paper/Subglottic-hemangioma.-O-Lee-Messner/13e25e7eb826f491d04fb667d22a2e193421ab26>

Histopathologisch onderzoek

Aanvullende diagnostiek middels een biopsie is maar zelden noodzakelijk als diagnosticum bij IH. In sommige gevallen kan, pas na een MRI, een biopsie worden verricht om onderscheid te maken tussen atypische IH en andere (maligne) tumoren zoals genoemd in de differentiële diagnose; het heeft de voorkeur dit in een expertisecentrum te doen. Glut-1 immunohistochemische kleuring kan helpen bij het aantonen dan wel uitsluiten van IH; dit is

een marker die altijd positief is bij IH en niet bij vasculaire malformaties. [Consensusdocument 2017]. Sommige andere vasculaire (maligne) tumoren kunnen overigens wel glut-1 positief zijn, maar kunnen met andere markers gedifferentieerd worden van een IH [van Vugt 2017]

Proefbehandeling

Indien er niet gewacht kan worden op bovenstaand aanvullend onderzoek kan in het geval van levens- of functiebedreigende IH een proefbehandeling met systemische bètablokkers gestart worden. Dit is bijvoorbeeld aan te raden bij twijfel over een subglottisch IH bij een stridoreus kind.

Aanvullend onderzoek bij een (vastgesteld) IH:

Bloedonderzoek

Stollingsonderzoek

Bij IH zijn géén stollingsproblemen beschreven en is er dus geen indicatie voor stollingsonderzoek. [Consensusdocument 2017] [ISSVA-classificatie]

Aanvullend onderzoek bij verschillende lokalisaties, types of patronen van IH

Grote, volumineuze IH

Echocardiografie kan worden gebruikt om cardiale insufficiëntie, cardiale afwijkingen of afwijkingen van de aorta op te sporen. Het wordt aanbevolen om een consult bij een kindercardioloog met echocardiografie te overwegen bij kinderen met volumineuze IH vanwege het verhoogde risico op high output hartfalen. [Consensusdocument 2017, Garzon 2016] Ook dient er te worden overwogen om zo vroeg mogelijk een TSH screening te verrichten vanwege het risico op consumptieve hypothyreoïdie. (zie tevens ook hieronder bij 'Hepatische IH/multifocale IH') [Consensusdocument 2017]

Hepatische IH/ multifocale IH

Meerdere studies hebben de associatie tussen multipale cutane IH met hepatische (en/of viscerale) IH aangetoond. Het screenen van deze groep op hepatische IH middels een abdominale echo verkleint de kans op potentieel ernstige gevolgen die met hepatische IH gepaard kunnen gaan, zoals (consumptieve) hypothyreoïdie en toegenomen cardiale belasting, door tijdige inzet van behandeling en een nauwlettende follow-up. Echografie door een ervaren kinderradioloog met kennis van vaatmalformaties heeft een gevoeligheid van 95% voor het detecteren van hepatische IH. [Krowchuk 2019, Horii 2011] Echografie van de lever (en gehele abdomen) dient te worden verricht in geval van 10 of meer cutane IH bij kinderen jonger dan 6 maanden om viscerale IH (diffuse neonatale hemangiomatosis versus benigne cutane hemangiomatosis) uit te sluiten. [Consensusdocument 2017, Vredenburg 2013]

Consumptieve hypothyreoïdie is een complicatie die bij ongeveer 5% van de hepatische IH voorkomt. Wanneer bij kinderen grote of multifocale (intra-hepatische) IH worden gediagnosticeerd is het vanwege het risico op hypothyreoïdie aan te bevelen om zo vroeg mogelijk een TSH screening te verrichten. [Consensusdocument 2017]

Cerebrale IH

Multifocale cutane IH zijn in zeer zeldzame gevallen beschreven met asymptomatische cerebrale IH. De lage prevalentie van intracraniële IH en het asymptomatische beloop maken dat routinematige screening met echografie van de hersenen bij kinderen met multifocale IH zonder neurologische symptomen niet geïndiceerd is.

Perioculaire en Intraorbitale IH

Perioculaire en intraorbitale IH kunnen de visus bedreigen en amblyopie, astigmatisme of strabisme veroorzaken. Kinderen met perioculaire IH, intraorbitale IH of risico op PHACES

syndroom moeten verwezen worden naar de oogarts/ orthoptist om amblyopie, astigmatisme, anisometropie of geassocieerde anomalieën uit te sluiten. Een pupil bedekkende ptosis als gevolg van een perioculair IH is reden tot verwijzing op korte termijn. [Dubois 2006]

PHACES/ LUMBAR/ Dysraphisme

Beeldvorming is ook geïndiceerd bij verdenking op geassocieerde structurele afwijkingen, zoals bij kinderen die risico lopen op het PHACES- of LUMBAR-syndroom. Deze kinderen hebben in geval van PHACES doorgaans grote (>5 cm diameter of > 22 cm² oppervlakte) segmentale IH van het gelaat / de hoofdhuid en in geval van LUMBAR segmentale IH van het perineum, bilspleet of lumbosacrale midline (> 2,5 cm); dit kan voorkomen met of zonder IH op de onderste extremiteiten.

Bij verdenking PHACES is een consult bij een kindercardioloog met echocardiografie geïndiceerd, vanwege mogelijke cardiale afwijkingen, idealiter vóór aanvang van (bètablokker) behandeling. [Consensusdocument 2017, Garzon 2016] Bij deze kinderen is een MRI/MRA geïndiceerd voor verdere evaluatie van het hoofd/halsgebied (inclusief de aortaboog en brachiocephale takken). MRI/MRA kunnen ook worden gebruikt om intracraniële, cerebrovasculaire of spinale afwijkingen uit te sluiten en zijn dus geschikt om, met en zonder contrast, het PHACES syndroom te detecteren. [Krowchuk 2019, Bracken 2011, Garzon 2016]

Bij een segmentaal, sacraal IH in de midline kan echografie voldoende zijn om spinaal dysraphisme (SD) uit te sluiten. Vóór de leeftijd van 2-3 maanden is echografie een nog betrouwbaar uit te voeren onderzoek, daarna is vaak een MRI geïndiceerd [Consensusdocument 2017].

Ook bij patiënten met een risico op LUMBAR-syndroom kan spinale echografie (voor een gecorrigeerde leeftijd < 3 maanden) en Doppler echografie van de buik en het bekken worden gebruikt voor een eerste screening op afwijkingen. Uiteindelijk zal MRI hiervoor echter een beter inzicht in de afwijkingen geven. Als er bijvoorbeeld ondanks een niet-afwijkende echo nog steeds een hoog vermoeden blijft voor spinale afwijkingen (bijvoorbeeld door bijbehorende kenmerken van SD), is MRI een gevoeliger diagnostische techniek (zie ook paragraaf MRI/MRA). [Krowchuk 2019]

Samenvatting

De diagnose IH kan over het algemeen op basis van het klinisch beeld en typische beloop worden gesteld zonder aanvullend onderzoek. Bij subcutane IH kan een Doppler of echo-Doppler (duplex) onderzoek het onderscheid maken tussen IH en vaatmalformaties of andere ruimte innemende processen. Om onnodige belasting te voorkomen wordt geadviseerd om verder aanvullend onderzoek (MRI onder narcose of histopathologisch onderzoek) alleen op indicatie te laten verrichten en bij voorkeur in (of na overleg met) een expertisecentrum.

Aanbevelingen

IH worden in het algemeen klinisch gediagnosticeerd. Bij twijfel over de diagnose IH is Doppler of echo-Doppler de eerste diagnostische stap. Daarnaast kan met echografie de diepte en grootte van een IH tot op zekere hoogte geëvalueerd worden.

Mocht er na echografie nog steeds twijfel zijn over de bevindingen, overweeg dan een MRI-scan als gevoeliger diagnostische techniek.

Een patiënt met een IH met risico op complicaties of een voor IH verdachte afwijking met atypisch beloop moet worden doorverwezen naar een expertisecentrum of multidisciplinair

team met specialisten met ervaring met IH om te bepalen of er een indicatie is voor specifieke diagnostische maatregelen.

Overweeg histopathologisch onderzoek (pas na MRI) indien er onderscheid gemaakt moet worden tussen een atypisch IH en andere (maligne) tumoren; bij IH is de glut-1 kleuring altijd positief.

Verricht in het geval van 10 of meer cutane IH bij kinderen jonger dan 6 maanden echografie van de lever (en gehele abdomen) om hepatische en/of viscerale IH uit te sluiten.

Verricht bij de diagnose van grote of multifocale (intra-hepatische) IH zo vroeg mogelijk een screening op hypothyreoïdie.

Bij verdenking op het PHACES syndroom is een MRI/MRA geïndiceerd voor evaluatie van het hoofdhalsg gebied (inclusief de aortaboog en brachiocephale takken). Verwijs deze kinderen daarnaast naar een kindercardioloog voor echocardiografie vanwege mogelijke cardiale afwijkingen en naar een oogarts om visuele complicaties uit te sluiten.

Bij patiënten met een risico of verdenking op het LUMBAR-syndroom kunnen spinale echo-Doppler en echo-Doppler van het abdomen en bekken worden gebruikt voor een eerste screening. Ook hier geldt; mocht er na een echografie nog steeds twijfel zijn over de bevindingen, overweeg dan een MRI-scan als gevoeligere diagnostische techniek.

Verwijs kinderen met volumineuze IH naar een kindercardioloog voor echocardiografie vanwege het verhoogde risico op high output hartfalen.

Verwijs kinderen met perioculaire IH en/of intraorbitale IH altijd naar een oogarts vanwege het risico op amblyopie, om visuele complicaties uit te sluiten en ook om te bepalen of er een behandelindicatie is. Een pupil bedekkende ptosis als gevolg van een periculaire IH is reden tot verwijzing op korte termijn.

Literatuur

- American Society of Anesthesiologists. ASA response to the FDA med watch warning - December 16, 2016. 2016. Available at: <https://www.asahq.org/advocacy-and-asapac/fda-and-washington-alerts/washington-alerts/2016/12/asa-response-to-the-fda-medwatch>. Accessed September 10, 2018
- Bauland CG, Smit JM, Ketelaars K et al. Management of haemangiomas of infancy: A retrospective analysis and a treatment protocol. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2009 42:2, 86-91
- Boulouis G, Gangouloff-Ros V, Boccara O et al. Aterial Spin-Labeling to Discriminate Pediatric Cervicofacial Soft-Tissue Vascular Anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:633-38 Mar 2017
- Bracken J, Robinson I, Snow A et al. PHACE syndrome: MRI of intracerebral vascular anomalies and clinical findings in a series of 12 patients. *Pediatr Radiol* (2011) 41:1129-1138
- Chern JJ, Kirkman JL, Shannon CN, Tubbs RS, Stone JD, Royal SA, et al. Use of lumbar ultrasonography to detect occult spinal dysraphism: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2012;9(3):274-9.
- de Graaf M, Pasmans SG, van Drooge AM, et al. Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: case report and review of the literature. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. 2013;66(1):e26-28.
- Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):789-794.
- Dubois J, Milot J, Jaeger BI, et al. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):614-619.
- Friedland R, Ben Amitai D, Zvulunov A. Screening for Brain Involvement in Infants with Multifocal Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Dermatology*. 2018;233(6):435-40.- Garzon MC, Epstein LG,

- Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:24-33 e22.
- Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:24-33 e22.
 - Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, Mully TW, Drolet BA. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):898-903.
 - Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. *Archives of Dermatology*. 2004;140(9):1109-15.
 - Haggstrom AN, Skillman S, Garzon MC, et al. Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway hemangiomas. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011;137(7):680-687.
 - Hevas. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen. 5 juli 2017
 - Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):245-253.
 - 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–e7
 - Ke Y, Hao R, He Y. The value of color Doppler imaging and intralesional steroid injection in pediatric orbital capillary hemangioma *Journal of the Chinese Medical Association* 77(2014)258e264
 - Kern S, Niemeyer C, Darge K, Merz C, Laubenberger J, Uhl M. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiologica*. 2000;41(5):453-7.
 - Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475
 - Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017.
 - Mamlouk MD, Hess CP. Arterial spin-labeled perfusion for vascular anomalies in the pediatric head and neck. *Clinical Imaging* 40 (2016) 1040-1046
 - Neudorfer M, Leibovitch I, Stolovitch C, Kessler A, Dray JP, Hermush V, et al. Intraorbital and periorbital tumors in children: value of ultrasound and color Doppler imaging in the differential diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1065e72.
 - O TM, Alexander RE, Lando T, et al. Segmental hemangiomas of the upper airway. *The Laryngoscope*. 2009;119(11):2242-2247.
 - Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):643-646.
 - Parhizkar N, Manning SC, Inglis Jr AF, Finn LS, Chen EY, Perkins JA. How airway venous malformations differ from airway infantile hemangiomas. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;137(4):352-7.
 - Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al: Impact of screening for hepatic hemangiomas in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:808–812.
 - Schumacher WE, Drolet BA, Maheshwari M, Horii KA, Nopper AJ, Newell BD, et al. Spinal dysraphism associated with the cutaneous lumbosacral infantile hemangioma: UA neuroradiological review. *Pediatric Radiology*. 2012;42(3):315-20.
 - Spierer O, Neudorfer M, Leibovitch I, Stolovitch C, Kessler A. Colour Doppler ultrasound imaging findings in paediatric periorbital and orbital hemangiomas. *Acta Ophthalmol* 2012;90:727e32.
 - Teo EL, Strouse PJ, Hernandez RJ. MR imaging differentiation of soft-tissue hemangiomas from malignant soft-tissue masses. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1623-8.
 - US Food and Drug Administration. FDA drug safety communications: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM533197.pdf. Accessed September 10, 2018
 - Vergine G, Marsciani A, Pedini A, et al. Efficacy of propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe infantile hepatic hemangioma. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):256-260.
 - Vredenburg AD, Janmohamed SR, de Laat PC, et al. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *The British journal of dermatology*. 2013;169(1):188-191.

- Van Vugt L, Van der Vleuten C, Flucke U, et al. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: a review of literature and recommendations for daily practice. *Pathology in Research and Practice*. 2017;
- Weber FC, Greene AK, Adams DM, Liang MG, Alomari MH, Voss SD, et al. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017;102:61-6.

Behandelindicatie (2019)

Uitgangsvraag 3

Wanneer is behandeling geïndiceerd en wanneer heeft een afwachtend beleid de voorkeur?

Inleiding

Vanwege heterogeniteit van de aandoening IH met het unieke, natuurlijke ontwikkelingspatroon met complicaties en associaties kunnen zorg en behandeling van IH complex zijn. Hoewel alle IH tot op zekere hoogte involueren, laat een significant aantal IH blijvende restafwijkingen achter. De uiteindelijke omvang, de snelheid van involutie en de resultaten na natuurlijke involutie zijn in de eerste maanden/jaren moeilijk te voorspellen, zelfs niet door de meest ervaren artsen. Deze ingewikkelde verhouding tussen groei, mogelijke complicaties en associaties, spontane involutie en mogelijke restafwijkingen speelt een belangrijke rol in elke beslissing over het al dan niet en het wanneer en hoe behandelen. [Consensusdocument 2017]

Het doel van de behandeling hangt af van de fase waarin het IH zich bevindt. In de proliferatiefase is de therapie gericht op het stoppen van de groei, voorkomen of beperken van complicaties en het induceren van remissie. Buiten de proliferatiefase kan ook gekozen worden voor behandeling om regressie van het hemangioom te versnellen. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de behandelindicaties bij patiënten met IH.

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor deze uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van het 'consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen' hetgeen in 2017 werd vastgesteld door 4 samenwerkende (door de minister van VWS erkende) expertisecentra op het gebied van aangeboren vaatafwijkingen samen met patiëntenvereniging Hevas. De tekst uit het consensusdocument werd aangevuld met informatie uit het overzichtsartikel van Leaute-Labreze et al. uit de Lancet 2017 en de 'Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas' van de American Academy of Pediatrics van Krowchuk et al. uit 2019. Voor de volledigheid werd er op 4 februari 2019 aanvullend voor uitgangsvraag 1 en 3 een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage 2.

De resultaten van de search werden door twee auteurs (CvdH en EM) onafhankelijk beoordeeld. Voor de beantwoording van uitgangsvraag 3 werd geselecteerd op vooraf opgestelde selectiecriteria; prospectieve studies, RCTs, systematische reviews en relevante observationele studies, niet gerandomiseerde studies en retrospectieve studies, N \geq 10 patiënten, publicatiedatum van maximaal 20 jaar oud, humane studies, Nederlands- en Engelstalige studies, infantiele hemangiomen incl. PHACES, LUMBAR, Spinal dysraphism. Als exclusie criteria werden aangehouden: case reports, case series, studies over NICH/RICH/PICH, dubbele publicaties.

Er werden in totaal 629 studies gevonden op basis van de algemene zoekstrategie. Voor uitgangsvraag 3 werden op basis van screening op titel en abstract 21 studies geïnccludeerd. Uit de selectie van andere uitgangsvragen en nalopen van referenties uit de literatuur werden nog 27 studies geïnccludeerd op titel en abstract. Na full tekst screening werden er voor uitgangsvraag 3 in totaal 14 studies meegenomen. In de literatuurlijst onderaan dit hoofdstuk worden de gebruikte studies vermeld.

Onderstaande tekst is een overzicht van de bestaande literatuur over de indicaties van behandeling voor IH. Aangevuld met ervaringen en aanbevelingen voor/vanuit de klinische praktijk.

Beloop en complicaties

De meeste IH geven weinig last en involueren spontaan zonder dat er een behandelinterventie nodig is. Echter ongeveer 5-24% (de gerapporteerde percentages variëren per studie) van de verwezen patiënten met een IH ontwikkelt complicaties en heeft mogelijk behandeling nodig. Complicaties zijn afhankelijk van de grootte, locatie en het patroon van het IH. [Leaute-Labreze 2017, Hoeger 2015, Haggstrom 2006] Grotere IH hebben een hogere kans op complicaties (bijvoorbeeld: obstructie/compressie van belangrijke anatomische structuren, ulceratie of bloeding) dan kleinere IH. Bij elke oppervlakte-toename van 10 cm², neemt de kans op complicaties met 5% toe. Ook segmentale IH hebben 11 keer meer kans op het ontwikkelen van complicaties dan focale IH. De kans op het krijgen van complicaties is bij IH in het gelaat 1,7 keer verhoogd vergeleken met IH elders op het lichaam. [Haggstrom 2006]

Iedere patiënt met een IH dat een verhoogd risico heeft op complicaties of associaties dient te worden verwezen naar (een lid van) een multidisciplinair team van een expertisecentrum voor evaluatie, specifieke diagnostiek en indicatiestelling of opstart van behandeling [Leaute-Labreze 2017]. Tevoren kan eventueel aan de hand van foto's, middels teledermatologie, worden overlegd. [Consensus document 2017] Omdat groei van IH vroeg kan optreden en onvoorspelbaar kan zijn, wordt zorgverleners geadviseerd tijdig (het liefst zo snel mogelijk) te verwijzen dan wel overleggen met een expertisecentrum [Krowchuk 2019]. De ervaring van de werkgroep is dat behandeling door artsen met specifieke ervaring met IH in een expertisecentrum, waar de benadering multidisciplinair is, meerwaarde biedt voor patiënten en ouders.

Risico op restafwijkingen

Onbehandelde IH-patiënten, verwezen naar 2^e of 3^e lijn, houden in meer dan 50% van de gevallen restafwijkingen over na involutie van het IH. Daarom is het identificeren van risicofactoren voor restafwijkingen cruciaal voor de besluitvorming omtrent de mogelijke behandeling van het IH.

De meest voorkomende restafwijkingen zijn teleangiëctasieën, vetweefsel (fibrofatty tissue), atrofische littekens en verslakte huid. Andere, minder vaak voorkomende, restafwijkingen zijn, erytheem en hyper- of hypopigmentatie. [Baselga 2016, Bauland 2011]

Twee retrospectieve studies hebben gekeken naar klinische karakteristieken (zoals type, begrenzing en oppervlak) van onbehandelde IH welke mogelijk van invloed zijn op het ontstaan en type van restafwijkingen. Het cohort van beide studies bestond uit patiënten met een IH die respectievelijk tussen 2003 en 2013 en tussen 1985 en 2000 waren verwezen naar een universitair centrum.

In de eerste studie zijn de foto's van 187 niet-systemische behandelde IH uit 4 verschillende universitaire centra geanalyseerd tot en met het moment van regressie. Ongeveer 55% van de patiënten met een IH behield significante restafwijkingen. Oppervlakkige en diepe IH waren significant minder vaak geassocieerd met restafwijkingen dan het gemengde type. Oppervlakkige en gemengde IH met een onscherpe begrenzing lieten ook minder vaak restafwijkingen zien dan hetzelfde type IH met een scherpe begrenzing. Daarnaast werden er bij IH met een glad oppervlak minder ernstige restafwijkingen gezien vergeleken met IH met een onregelmatig/ 'cobblestone' oppervlak.

Verskillende IH-karakteristieken correleerden ook met het type restafwijking. Gemengde of diepe IH lieten vaker meer vetweefsel (fibrofatty tissue) achter dan oppervlakkige IH. Na involutie kwam bij scherpomschreven IH vaker verslakte huid voor vergeleken met een onscherp begrensde IH. Verslapping van de huid werd ook vaker gezien bij oppervlakkige en gemengde IH met een onregelmatig/ 'cobblestone' oppervlakte vergeleken met hetzelfde type IH met een glad oppervlakte. [Baselga 2016] Gesteelde (pedunculated) IH laten vaak veel vetweefsel (fibro-fatty tissue) achter na involutie. [Consensusdocument 2017]

In de tweede studie zijn de gegevens van 97 onbehandelde patiënten met 137 IH retrospectief geanalyseerd, daarnaast zijn deze patiënten in studieverband terug gezien in het ziekenhuis om de mogelijke restafwijkingen te beoordelen. Bij ongeveer 69% van de IH werden er restafwijkingen gezien. Oppervlakkige focale IH lieten significant meer restafwijkingen achter dan diepe focale IH. Ulceratieve, geïnfecteerde en bloedende IH leidden vrijwel altijd (97%) tot restafwijkingen, meestal atrofische littekens. [Bauland 2011] Er werd geen correlatie gevonden tussen de locatie en het groeipatroon van het IH en de ernst of het type van de restafwijkingen.

Bovenstaande uitkomsten kunnen zorgverleners helpen het type en het risico op restafwijkingen van IH in te schatten zodat tijdige behandeling kan worden geïmplementeerd bij risicovolle laesies. [Baselga 2016, Bauland 2011] Echter is voorzichtigheid geboden met het interpreteren van deze resultaten gezien het retrospectieve design van beide studies.

Indicaties actieve interventie

In onderstaande tabel (Tabel 3) is een overzicht met indicaties weergegeven waarbij actieve interventie bij een IH noodzakelijk is of overwogen kan worden. Daarnaast kan onderstaande tabel ook een hulpmiddel zijn voor zorgverleners in de 0^e(JGZ), 1^e (en 2^e) lijn bij het stellen van indicatie voor verwijzing van een patiënt met een IH.

Tabel 3. Indicaties bij IH waarbij behandeling noodzakelijk is of overwogen kan worden

Indicatie	Locatie/Type	Risico
Levensbedreigende IH	IH in/rond de luchtwegen (sub/supraglottisch/ nasaal)	Obstructie, ademhalingsmoeilijkheden
	Hepatische of zeer grote volumineuze IH	Leverfunctiestoornissen Hartinsufficiëntie Hypothyreoïdie
Functiebedreigende IH	Perioculaire en/of intraorbitale IH	Visusproblematiek (lui oog, slechtziendheid, hangend ooglid, uitpuilend oog)
	IH bij de lippen en/of periorale IH	Functiebeperking bij eten/drinken
	Grote volumineuze IH	Problemen met motorische ontwikkeling Hypothyreoïdie
Ulceratieve IH	Op het gehele lichaam; met name t.h.v. de (onder)lip, het hoofd-hals gebied en het luiergebied. Grote, superficiële (plaquevormige) IH	Pijn, bloedingen, littekens of overige restafwijkingen*
IH met (grote) kans op deformaties/littekens	IH (inclusief segmentale IH) in het gelaat (met name bij de neus, lippen, oor, ogen en het gebied tussen de wenkbrauwen)	Latere deformaties, of overige restafwijkingen*
	Mammaire IH (vooral bij meisjes)	
	Perianale of genitale IH	
	Overige IH met een verhoogde kans op restafwijkingen*	

(Consensusdocument 2017, Leaute-Labreze 2017, Hoeger 2015, Maguiness 2012, Krowchuk 2019, Bramhall 2008)

* Zie ook "Risico op restafwijkingen"

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

- Leeftijd kind en groeisnelheid IH
- Fase waarin het IH zich bevindt: proliferatiefase, plateaufase of involutiefase
- Wens ouders

Score-systemen

Er zijn verschillende score-systemen ontwikkeld om de ernst en/of complicaties van IH te beoordelen. De Haemangioma Activity Score (HAS) is gevalideerd in 2011 om de proliferatieve activiteit van het IH bij individuele patiënten te scoren op verschillende intervallen. Met dit score-systeem kan de effectiviteit van een behandeling objectief gemeten worden. [Janmohamed 2011]

De Hemangioma Severity Scale (HSS) en de Hemangioma Dynamic Complication Scale (HDCS) zijn beide ontwikkeld in 2012. De HSS kan worden gebruikt om de ernst van een IH te meten en de HDCS kan longitudinaal worden gebruikt voor klinische- of onderzoeksdoeleinden om de ernst van IH specifieke complicaties te meten. [Haggstrom 2012]

Recent is hier de Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS) aan toegevoegd; een scoresysteem gericht op tijdige/ adequate verwijzing van patiënten met een IH naar een expertisecentrum. [Léauté-Labrèze 2020]

Indicaties actieve interventie en actieve non-interventie

Actieve non-interventie

Indien ervoor wordt gekozen niet te behandelen, moet een patiënt met een IH met mogelijke risico's, vooral in de proliferatiefase, nauwlettend en regelmatig gecontroleerd worden. Fotodocumentatie is hierbij onderdeel van de follow-up. De intervallen van de controleafspraken moeten hierbij worden aangepast aan de leeftijd van het kind, die is omgekeerd evenredig met de groeisnelheid van het IH. [Consensusdocument 2017, Leaute-Labreze 2017]

Het aanbevolen interval voor de follow-up van een IH met mogelijke risico's, waarbij gekozen is voor actieve non-interventie, kan rekening houdend met de leeftijd als volgt worden bepaald:

Leeftijd (in maanden) = follow-up interval in weken [Hoeger 2015]

Actieve interventie

Het aanbevolen interval voor de follow-up van een IH waarbij gekozen is voor actieve interventie is afhankelijk van de behandelindicatie. Als gekozen wordt voor een behandeling met orale bètablokkers wisselen de precieze schema's per centrum. Van belang is dat ouders gemakkelijk contact kunnen hebben met een duidelijk aanspreekpunt binnen het behandelcentrum, omdat zich ook tijdens behandeling bijwerkingen van de behandeling kunnen voordoen of nog complicaties zoals ulceratie of onverwachte problemen kunnen optreden.

Ethische overwegingen

Behandeling met bètablokkers bij (potentieel) cosmetisch storende IH

Bekend is dat in de setting van een expertisecentrum bij meer dan 50% van de IH die *niet* vroegtijdig behandeld worden restafwijkingen ontstaan in de vorm van overtollige of atrofische huid, fibro-fatty tissue, pigmentafwijkingen of resterende teleangiëctasieën in meer of mindere mate. Welk type restafwijking overblijft, is niet (geheel) te voorspellen. Bij de meer volumineuze IH is wel bekend dat deze vaker (geen percentage bekend) restafwijkingen geven. Er wordt ook gedacht dat als IH vroegtijdig worden behandeld, de restafwijkingen deels kunnen worden voorkomen. Maar er kan nog niet voorspeld worden hoe snel een individueel hemangioom groeit en welke potentiële restafwijkingen er dan voorkomen zouden kunnen worden bij behandeling. Verder is ook niet bekend of restafwijkingen nog kunnen verdwijnen/gereduceerd kunnen worden met behandeling van een bètablokker ná de snelste groeifase (> 5 maanden). En wat betreft de behandeling van IH, zijn de langetermijn gevolgen van bètablokkers niet helemaal bekend.

Uit de samenvatting in het bovenstaande blijkt al de grote mate van onzekerheid inzake IH: de groei van een individueel hemangioom, de aard en omvang van mogelijke restafwijkingen, het effect van preventief behandelen om afwijkingen te voorkomen, de mogelijkheden om, in een latere levensfase, restafwijkingen te kunnen doen verdwijnen, de langetermijnevolgen van de behandeling met bètablokkers. Dat zijn veel onzekerheden waardoor het dilemma in twee regels samen te vatten is: de arts mag niet nalatig zijn of de arts mag geen onnodige risico's nemen.

Het vinden van een goede balans hiertussen zou als opdracht kunnen luiden voor elke arts, in elk individueel geval.

Bovenstaande onzekerheden leiden, in combinatie, met de zeer jonge leeftijd, tot een noodzakelijke, zeer terughoudende opstelling. In de huisartsgeneeskunde geldt het principe van *in dubio abstinere*: bij twijfel tussen wel of niet behandelen, kies dan bij voorkeur voor niet-behandelen. Dat principe is niet 'zomaar' overdraagbaar naar een medisch specialistische setting omdat de huisartspopulatie nu eenmaal veel amorfer is dan de medisch specialistische populatie. Desondanks is het goed dit principe in de overwegingen mee te nemen. Zo kan men redeneren dat als de risico's van een interventie niet helemaal bekend zijn (bijvoorbeeld van bètablokkers) men beter kan afzien van behandelen. Een interventie is in het algemeen namelijk alleen dan te rechtvaardigen bij een levensbedreigende situatie of in geval van zeer ernstige gevolgen, als behandeling uitblijft. De *mogelijkheid* om *eventuele* restafwijkingen te voorkomen, biedt onvoldoende grond om *behandeling* als eerste keus aan te bevelen, vooral omdat niet helemaal bekend is óf behandeling met bètablokkers op termijn schade geeft.

Dit alles legt een dubbele claim op de behandelaar: in de besluitvorming moet deze zorgvuldig de alarmsymptomen wegen – en bij twijfel overleggen met de deskundigen in een expertisecentrum; daarnaast is de behandelaar bijna moreel verplicht de patiënt zorgvuldig te monitoren om de gevolgen van zowel behandeling als niet-behandeling in kaart te brengen. Gelet op onduidelijkheden op langere termijn zou dat monitoren zich zelfs bij voorkeur over langere tijd moeten uitstrekken. Pas dan is het denkbaar dat duidelijk wordt of bètablokkers effectief zouden kunnen zijn op latere leeftijd (als dat het geval zou zijn, zou dat een goede reden zijn om niet-vroegtijdig te behandelen; dan zou actieve non-interventie mogelijk een optie zijn.)

Samen beslissen

(Zeer jonge) kinderen hebben binnen medische ethiek een beschermde status. Dat komt doordat zij wilsonbekwaam zijn. Dat betekent dat de ouders in deze de leidende stem hebben. Behandeling van kinderen met IH kan een arts namelijk niet opleggen. In modern gezondheidszorgjargon wordt 'Samen beslissen', oftewel Shared Decision Making (SDM), in toenemende mate geïmplementeerd binnen de gezondheidszorg. De essentie van SDM is patiënten voorzien van evidence-based informatie en hun persoonlijke voorkeuren te betrekken in de gezamenlijke besluitvorming. Op deze manier zijn patiënten beter geïnformeerd en kan men samen een weloverwogen keuze maken voor de best passende diagnostische test of behandeling.

Instemmingsvereiste

Voor iedere behandeling is de instemming van de ouders nodig, die zoals gezegd vorm krijgt in 'samen beslissen'. Dat is geen statisch gegeven, dit is een proces in tijd. Een eenmalig gegeven instemming voor behandeling heeft geen oneindige juridische geldigheid. Die instemming moet periodiek opnieuw worden verkregen en vastgelegd. Alleen al omdat potentiële complicaties van het IH en restafwijkingen alsmaar kunnen uitblijven of mee lijken te vallen, alsook omdat de bijwerkingen van behandeling – zeker op langere termijn – pas in de loop van de tijd mogelijk aan het licht komen. Monitoren en tijdige heroverweging (en vastlegging) van instemming is dan essentieel.

Medisch versus cosmetisch

Op dit moment worden (potentieel) cosmetisch storende IH nog niet gezien als absolute behandelindicatie, omdat er geen functionele of vitale organen bedreigd worden en/of

ulceratie aanwezig is. Echter, er kan wel een relatieve behandelindicatie zijn, maar hiermee zitten we gelet op de huidige behandelmogelijkheden in een grijs gebied. Het spectrum van het grijze gebied betreft: (huidige) cosmetisch storende IH voor ouders/verzorgers en IH met potentiële restafwijkingen die cosmetisch storend kunnen zijn in de toekomst voor kind (en ouders/verzorgers).

Nu de behandeling met bètablokkers makkelijk te starten is, lijken ouders laagdrempeliger om behandeling van het IH te vragen (ongeacht de grootte) als het IH op een zichtbare plek (gelaat, armen, benen of decolleté) aanwezig is.

Waar ligt de grens om deze (potentieel) cosmetisch storende IH te behandelen, t.a.v. de grootte van het hemangioom, 'zichtbare delen' van de huid, denkpatroon van ouders en zorgverleners etc?

Kortom, op welk moment wegen de potentiële complicaties en bijwerkingen van behandeling op tegen een potentieel cosmetisch storende restafwijking en andersom? En wie bepaalt dit? Het onderscheid medisch versus cosmetisch is een klassiek dilemma, waarbij de begrenzing niet eenduidig is, en nog amorpher sinds de mogelijkheden van cosmetische en plastische ingrepen, enorm zijn toegenomen. Het hebben van een ander uiterlijk, kan gevolgen hebben voor het zelfvertrouwen of eigenwaarde van het kind. Dit is niet noodzakelijkerwijs gerelateerd aan de grootte van de plek.

Houvast biedt ook hier de visie van de ouders, waarbij de arts zijn medische kennis over het (mogelijke) beloop van de aandoening inzet, om – samen met de ouders – te komen tot een besluit. De visie van de ouders is niet doorslaggevend, de visie van de arts is dat evenmin (tenzij de arts denkt dat ingrijpen of niet-ingrijpen leidt tot schade aan het kind).

Het is de taak van de arts wensen en verwachtingen van ouders te toetsen aan wat de arts redelijk vindt.

Lokaal versus systemische behandeling

Bij oppervlakkige IH wordt tegenwoordig ook lokale betablokker-behandeling toegepast omdat dit minder ingrijpend wordt geacht en dit potentieel minder bijwerkingen zou hebben (dit is nooit goed onderzocht). Beide argumenten zijn valide om de voorkeur uit te spreken voor lokale therapie boven systemische therapie bij een daarvoor geëigende indicatie

IH in mamma-gebied

Een specifiek dilemma ontstaat bij het behandelen van een diep liggend IH ter hoogte van de mamma bij meisjes. Er is slechts 1 kleine studie waarbij mogelijk bij 1:5 kinderen mammahypoplasie wordt gemeld na het niet behandelen van een hemangioom. Overigens is het niet duidelijk of je mammahypoplasie voorkomt als je (vroegtijdig) behandelt. En moet je dus wel of niet behandelen vanuit een potentieel cosmetisch storende asymmetrie? Hierbij zouden de alarmsymptomen en de daaruit volgende noodzaak tot monitoring leidend kunnen zijn, in samenspraak met de ouders.

Aanbevelingen

Overleg met of verwijs een patiënt met een IH met een verhoogd risico op complicaties naar een multidisciplinair team van een expertisecentrum voor evaluatie, specifieke diagnostiek en indicatiestelling of opstart van behandeling van het IH.

Behandeling is noodzakelijk of moet overwogen worden bij alle patiënten met levens- en functiebedreigende IH, ulceratieve IH en IH met (grote) kans op deformaties of restafwijkingen (zie tabel 3 op blz 43). De afweging voor al-dan-niet behandelen zal in overleg met ouders of verzorgers van de patiënt moeten worden gedaan via shared decision making.

Indien ervoor wordt gekozen niet te behandelen (actieve non-interventie), moet een patiënt met een IH met mogelijke risico's, vooral in de proliferatiefase, nauwlettend en regelmatig gecontroleerd worden. Fotodocumentatie wordt hierbij aanbevolen.

Het aanbevolen interval voor de follow-up van een IH met mogelijke risico's, waarbij gekozen is voor actieve non-interventie, kan rekening houdend met de leeftijd als volgt worden bepaald: Leeftijd (in maanden) = follow-up interval in weken

Literatuur

- Balsega E, Roe E, Coulie J, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(11):1239-1243.
- Bauland CG, Luning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic and reconstructive surgery.* 2011;127(4):1643-1648.
- Bramhall RJ, Quaba A. A review of 58 patients with periorbital haemangiomas to determine appropriate cases for intervention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(2):138-49
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118(3):882-887
- Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Archives of dermatology.* 2012;148(2):197-202.
- Hevas. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen. 5 juli 2017
- Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 855–65.
- Janmohamed SR, de Waard-van der Spek B, Madern GC, et al. Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clinical and Experimental Dermatology*, 36,715-723
- Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017.
- Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20191628
- Lee AH, Hardy KL, Goltsman D et al. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014 September ; 67(9): 1215-1221.
- Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475
- Maguiness SM, Frieden IL. Management of difficult infantile haemangiomas. *Arch Dis Child* 2012;97:266-271
- Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:868-73
- Mull JL, Chamlin SL, Lai J et al. Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment. 2017 Jan;34(1):78-83.

Orale bètablokkers (2019)

Uitgangsvraag 4

Wat is de effectiviteit van verschillende orale bètablokkers?

Inleiding

In 2008 is per toeval ontdekt dat de niet-selectieve bètablokker propranolol effectief is bij de behandeling van IH. Door de indrukwekkende observaties betreffende werkzaamheid en tolerantie is propranolol in eerste instantie zonder officiële introductie of RCT opmerkelijk snel wereldwijd uitgegroeid tot de eerste keus behandeling voor IH. Dit is zeker toe te schrijven aan het feit dat propranolol al sinds de jaren '60-'70 van de vorige eeuw beschikbaar is als generiek geneesmiddel, echter wel voor geheel andere indicaties. Vanaf 2008 is een grote variabiliteit aan protocollen gemaakt waardoor soms onduidelijkheid bij artsen ontstond over het voorschrijven van propranolol, over onderzoek vóórafgaand aan behandeling en de dosering van de medicatie. De afgelopen jaren zijn enkele RCTs gepubliceerd welke adviezen over dosering en behandelduur geven. Inmiddels worden naast propranolol ook andere orale bètablokkers toegepast bij IH. In Nederland is met name ook veel ervaring met atenolol. Zowel propranolol als atenolol zijn opgenomen in het Kinderformularium voor de behandeling van IH. [Kinderformularium, januari 2020] In dit hoofdstuk leggen we het bewijs naar effectiviteit en veiligheid van orale bètablokkers naast elkaar en doen we aanbevelingen voor het gebruik daarvan voor de praktijk.

Behandeling met orale bètablokkers in de dagelijkse praktijk [Consensusdocument, 2017]

Behandeling met bètablokkers vindt bij voorkeur plaats in (of in overleg met) één van de gespecialiseerde centra, de behandeling zelf wisselt per centrum. Hieronder wordt een beknopt overzicht gegeven over algemene uitgangspunten. Sommige van deze punten worden verder toegelicht en uitgewerkt in het overige gedeelte van uitgangsvraag 4 en uitgangsvraag 5.

- Aanvang van de behandeling
 - Bij voorkeur wordt gestart met orale bètablokkers in (of liefst vóór) de groei/proliferatiefase, zo mogelijk vóór de leeftijd van 4-6 maanden, zodat complicaties van het IH (deels) kunnen worden voorkomen. Effectiviteit van propranolol bij kinderen die ouder zijn dan 1 jaar is wel beschreven.
- Opstart locatie
 - Of een kind wordt opgenomen bij de start van de behandeling wisselt per gespecialiseerd centrum. Overweeg het klinisch (of in een dagbehandeling) opstarten van propranolol bij kinderen jonger dan 1-3 maanden, pre- of dysmaturen, kinderen met ulceratieve en zeer pijnlijke IH en kinderen met ernstige comorbiditeit of contra-indicaties. Andere kinderen kunnen poliklinisch starten.
- Dosering
 - Hemangiol® drank 3mg/ kg/ dag in 2 dd; wordt geleverd met een eigen doseerspuitje in mg (niet in ml) met doseerinstructies, derhalve dient er niet te worden omgerekend naar ml.
 - Propranolol drank (off-label)* 2-3 mg/ kg/ dag in 2-3 dd
 - Atenolol drank (off-label)* 1 (tot zonodig 2) mg/ kg in 1 dd

- Controles tijdens (initiatie van) bètablokkergebruik:
 - Controle schema's wisselen per gespecialiseerd centrum. Gedurende het behandeltraject vinden controles plaats op geleide van bijwerkingen (anamnese en/of lichamelijk onderzoek) en effectiviteit van de medicatie.
- Behandelduur:
 - Ook behandelduur is in de opgebouwde praktijkervaring méér maatwerk dan in de beschreven behandelduur van 6 maanden. Behandeling wordt over het algemeen gestopt tussen de leeftijd van 12-18 maanden (meestal rond de leeftijd van 1 jaar van het kind), afhankelijk van de indicatie; korter bij een ulceratief (maar inmiddels genezen) IH; langer bij een peri-oculair IH. Bètablokkers mogen ineens worden gestopt. De recent gemelde hergroei van een IH na adequate bètablokkerbehandeling leidt er toe dat het medicament bij sommige patiënten zonodig wordt herstart of langzaam wordt afgebouwd en in een lage dosis wordt gecontinueerd tot de leeftijd van 1,5-2 jaar zodat de kans op hergroei vermindert.
- Wat te doen bij bijwerkingen:
 - Bij (kans op) bedreigende bijwerkingen (zoals hypoglycaemie door verminderde intake, piepende ademhaling of kortademigheid bij luchtweginfectie) kan een bètablokker tijdelijk worden verminderd of gestopt. Daarna in overleg met voorschrijver weer voorzichtig herstarten; eventueel switchen naar atenolol (of andere geëigende therapie voor IH).
 - Als het kind ziek is (met bv. diarree) kan er ook tijdelijk worden gestopt als er geen levensbedreigende indicatie was bij het starten van de medicatie.
- Prematuren:
 - Opstarten van Hemangirol is geïndiceerd voor kinderen met een leeftijd tussen de 5 weken en 5 maanden. Prematuriteit is een relatieve contra-indicatie voor het opstarten van orale bètablokkers.
 - Voor prematuren (tot een post terme leeftijd van 5 weken) en à terme kinderen jonger dan 5 weken moet er altijd overleg plaatsvinden met een expertisecentrum voor medicatie- en doseringsadviezen.

*: Met de komst van de nieuwe geneesmiddelenwet in 2007 is het off-label-voorschrijven aan strengere voorwaarden gebonden: "Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk.[Farmacotherapeutisch Kompas]

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is de volgende PICO opgesteld:

P: Kind met gediagnosticeerd IH met indicatie voor behandeling met een orale bètablokker

I: Oraal propranolol

C: Placebo of andere bètablokker (oraal atenolol)

O: Klinisch effect, veiligheid en kwaliteit van leven

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities, waarbij de indeling van effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van leven wordt aangehouden in de tekst:

1. Effectiviteit: afname van IH (tumor afname (in volume)) na een behandelduur van 6 maanden (cruciaal)
2. Kans op recidief groei na staken van behandeling (hergroei) (cruciaal)

3. Veiligheid: Aantal bijwerkingen gedurende behandelperiode, risico op bijwerkingen (hypotensie, bradycardie, hypoglycemie, bronchiale hyperreactiviteit, gedragsveranderingen, nachtmerries, hoofdpijn, obstipatie/diarree, hyperkaliemie, neurologische bijwerkingen) (cruciaal)
4. Verandering in kwaliteit van leven na behandeling met bètablokker (belangrijk)

Zoekstrategie

Voor uitgangsvraag 4 en 5 werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage 2. Een overzicht is te lezen in de verantwoording, onderdeel werkwijze.

De resultaten van de search werden door drie auteurs (CvdV, MdG en MR) onafhankelijk beoordeeld. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag 4 werden alleen RCTs met vergelijking tussen systemische bètablokkers of met placebo, met een behandelduur van tenminste 6 maanden geïnccludeerd. Andere inclusiecriteria waren: humane studies, Nederlands- en Engelstalige studies, publicatiedatum van maximaal 20 jaar oud, N ≥10 patiënten. Als exclusiecriteria werden aangehouden: vergelijking met lokale middelen, vergelijking met systemische corticosteroïden, studies die geen spreidingsmaten rapporteerden.

Er werden in totaal 461 studies gevonden op basis van de algemene zoekstrategie. Op basis van screening op titel en abstract werden 89 studies geïnccludeerd. Na full tekst screening werden er voor uitgangsvraag 4 in totaal 3 studies geïnccludeerd, voor uitgangsvraag 5 werden er 8 studies meegenomen in een algemene beschrijving. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

De studies geïnccludeerd voor uitgangsvraag 4 zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool [Higgins 2011], zie bijlage 3. De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werden 3 RCTs gevonden die de effectiviteit van systemische bètablokkers voor IH beschrijven. In 1 van de 3 studies werd de effectiviteit op 12 (én 24) weken beschreven [Hogeling 2011], daarom werd besloten ook de effectiviteit op 3 maanden als uitkomstmaat mee te nemen. De resultaten konden niet worden gepoold vanwege verschil in uitkomstmaten en doseringen.

Hogeling et al. beschrijven in hun RCT de resultaten van de vergelijking tussen propranolol 2mg/kg/dag verdeeld over 3 doses (n=19) versus placebo (n=20). Respons op behandeling werd gemeten met geblindeerde volumeschatting door middel van het gebruik van hemisferische metingen van tumorvolume gemeten op baseline en week 4, 8, 12, 16, 20 en 24. Bijwerkingen werden ook om de 4 weken gemonitord. [Hogeling 2011]

In de RCT van Léauté-Labrèze et al. wordt propranolol vergeleken met placebo in een fase III studie. In de interventie groep (n=101) werd propranolol 3 mg/kg/dag verdeeld over 2 doses gedurende 6 maanden vergeleken met een placebo (n=55) gedurende 6 maanden. Het effect werd beoordeeld door evaluatie van gestandaardiseerde foto's, analyses werden gedaan over de meetresultaten op week 24. Volledige of bijna volledige afname van de IH werd gerapporteerd. Veiligheid werd beoordeeld door middel van analyse van bijwerkingen (elke bijwerking vanaf informed consent tot en met 5 dagen na het einde van de behandeling werd gerapporteerd). [Léauté-Labrèze 2015]

Abarzua-Araya et al. beschrijven in een kleinschalige (n=23) RCT de vergelijking tussen systemisch propranolol 2 mg/kg/dag in 2 doses en systemisch atenolol 1 mg/kg/dag eenmaal daags gedurende een behandelduur van 6 maanden. De beschreven uitkomstmaten in deze studie waren; (1) respons met classificatie: complete respons (CR), gedeeltelijke respons

(PR) of geen respons (NR) en (2) bijwerkingen gerapporteerd door ouders of de behandelaar. Bij elk bezoek werden hartslag, bloeddruk en symptomen van hartfalen gemonitord. [Abarzua-Araya 2014]

Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 3 en Summary of Findings tabel voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Propranolol 2 mg/kg/dag vs placebo (Hogeling et al. (N=39))

Effectiviteit

Uitkomstmaat: Percentuele verandering in volume van IH gemeten na 12 weken en na 24 weken

De gemiddelde verandering in volume in week 12 was +17.9% in de placebo groep tegenover -48.5% in de propranolol groep met RR -66.4 (95% CI; -127.5 tot -5.2). In week 24 was de gemiddelde volume verandering in de placebo groep -14.1% tegenover -60.0% in de propranolol groep (RR -45.9 (95% CI; -80.3 tot -11.4). Op beide momenten was het verschil statistisch significant, respectievelijk P =0.03 en P =0.01. [Hogeling 2011] De kwaliteit van bewijs is laag, er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het kleine patiënten-aantal (N=39).

Uitkomstmaat: Kans op recidiefgroei na staken van de behandeling

Terugval was niet officieel beoordeeld als onderdeel van de studie van Hogeling et al. Een lichte recidief groei van IH (met toename van roodheid of toename in volume) werd opgemerkt na staken van propranolol. Terugval werd meer gezien bij kinderen jonger dan 1 jaar. [Hogeling 2011]

Veiligheid

Uitkomstmaat: Aantal bijwerkingen gedurende de behandelperiode van 24 weken

Gedurende follow-up van 24 weken werden geen episodes van hypoglycemie, hypotensie of bradycardie gerapporteerd. Tijdens de studie werden er 13 bijwerkingen gerapporteerd in propranolol groep van 19 patiënten en 5 bijwerkingen in de placebo groep van 20 patiënten (RR 2.74; 95% CI 1.21 tot 6.20). De bijwerkingen die gerapporteerd werden waren onder andere bronchiolitis, bovenste luchtweginfectie, virale gastro-enteritis, streptokokkeninfectie, koude extremiteiten, cariës en verstoorde slaap. [Hogeling 2011] Er werd niet beschreven of er meerdere bijwerkingen bij één patiënt voor kwamen. De kwaliteit van bewijs is laag, er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het kleine patiënten aantal.

Kwaliteit van leven

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Propranolol 3 mg/kg/dag vs placebo (Léauté-Labrèze et al. (N=156))

Effectiviteit

Uitkomstmaat: Afname van IH beoordeeld door de behandelaar na 12 weken

Deze werd niet onderzocht in de studie

Uitkomstmaat: Afname van IH beoordeeld door de behandelaar na 24 weken

In de intention-to treat analyse hadden 61 van de 101 patiënten in de propranolol groep (60%) na 24 weken een volledige of bijna volledige afname van de IH. In de placebo groep was dit na 24 weken bij 2 van de 55 patiënten (4%) het geval (RR 16.61, 95% CI; 4.22 tot 65.34) (P<0.001). [Léauté-Labrèze 2015] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Kans op recidief groei na staken van de behandeling

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Veiligheid

Uitkomstmaat: Aantal bijwerkingen gedurende de behandelperiode van 24 weken

Het aantal patiënten dat tenminste één bijwerking had gedurende de behandelperiode van 24 weken was 97 (96%) in de propranolol groep en 42 (76%) in de placebo groep (RR 1.26, 95% CI; 1.08 tot 1.46). [Léauté-Labrèze 2015] Kwaliteit van bewijs is hoog. Gedurende de behandelperiode traden er bij 3 patiënten (5%) uit de placebo groep één of meer ernstige bijwerkingen (o.a. hypotensie, bronchospasme) op, dit was in de propranolol groep bij 6 patiënten (6%) het geval (o.a. bronchospasme, hypoglycemie).

Kwaliteit van leven

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Propranolol vs atenolol (Abarzua-Araya et al. (N=23))

Effectiviteit

Uitkomstmaat: Aantal patiënten met een complete respons (complete resolutie) ten gevolge van behandeling gedurende 3 maanden

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Aantal patiënten met een complete respons (complete resolutie) ten gevolge van behandeling gedurende 6 maanden

Na een follow-up van 6 maanden hadden 6 van de 10 (60%) patiënten in de propranolol groep en 7 van de 13 (53.8%) uit de atenolol groep een complete respons (CR). RR 1.11 (95% CI; 0.55 tot 2.27). Bij de overige deelnemers was gedeeltelijke respons (PR) opgetreden, er was in beide groepen geen sprake van non-responders (NR). [Abarzua-Araya 2014] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Kans op recidief groei na staken van de behandeling

Hergroei van de IH na staken van de medicatie werd gezien bij 26% van de gehele inclusie populatie (N=23). Het ging om 4 patiënten in de propranolol groep en 2 in de atenolol groep (RR 3.67, 95% CI; 0.51 tot 26.22). De verschillen waren niet significant. [Abarzua-Araya 2014] De kwaliteit van bewijs is laag, er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het kleine patiënten aantal.

Veiligheid

Uitkomstmaat: Proportie patiënten met tenminste één bijwerking gedurende de behandelperiode van 6 maanden

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Er werden geen relevante bijwerkingen gemeld in een van de behandelgroepen tijdens de follow-up van 6 maanden. Het aantal bijwerkingen per groep is onbekend.

Kwaliteit van leven

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

Propranolol 2 mg/kg/dag vs placebo

Laag	<p>Uitkomstmaat: Percentuele verandering in volume van IH gemeten na 12 weken</p> <p>Propranolol 2 mg/kg/dag lijkt in vergelijking met placebo na 12 weken te kunnen resulteren in een grote percentuele afname in volume van IH.</p> <p><i>Hogeling 2011</i></p>
Laag	<p>Uitkomstmaat: Percentuele verandering in volume van IH gemeten na 24 weken</p>

	<p>Propranolol 2 mg/kg/dag lijkt in vergelijking met placebo na 24 weken te kunnen resulteren in een grote percentuele afname in volume van het hemangioom.</p> <p><i>Hogeling 2011</i></p>
--	---

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Kans op recidief groei na staken van de behandeling</p> <p>We zijn onzeker over het effect van propranolol 2 mg/kg/dag in vergelijking met placebo op de kans op recidief groei. Er zijn onvoldoende data bekend.</p> <p><i>Hogeling 2011</i></p>
---	---

Laag	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Aantal bijwerkingen gedurende de behandelperiode van 24 weken</p> <p>Propranolol 2 mg/kg/dag zou het aantal bijwerkingen gedurende behandeling aanzienlijk vergroten in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Hogeling 2011</i></p>
-------------	---

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>We zijn onzeker over het effect van propranolol 2 mg/kg/dag in vergelijking met placebo op de kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Propranolol 3 mg/kg/dag vs placebo

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Afname van IH beoordeeld door de behandelaar na 12 weken</p> <p>We zijn onzeker over de afname van IH gedurende 3 maanden behandeling met propranolol in vergelijking met placebo. Er zijn geen data bekend.</p> <p><i>Léauté-Labrèze 2015</i></p>
---	--

Hoog	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Afname van IH beoordeeld door de behandelaar na 24 weken</p> <p>Propranolol 3 mg/kg/dag resulteert na 24 weken in een grote afname van IH in vergelijking met placebo</p> <p><i>Léauté-Labrèze 2015</i></p>
-------------	---

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Kans op recidief groei na staken van de behandeling</p> <p>We zijn onzeker over het effect van propranolol 3 mg/kg/dag in vergelijking met placebo op de kans op recidief groei. Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Redelijk	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Proportie patiënten met tenminste één bijwerking gedurende de behandelperiode van 24 weken</p> <p>Propranolol 3 mg/kg/dag vergroot het aantal patiënten met tenminste één bijwerking gedurende behandeling waarschijnlijk enigszins in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Léauté-Labrèze 2015</i></p>
-----------------	--

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>We zijn onzeker over het effect van propranolol 3 mg/kg/dag op de kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Propranolol 2 mg/kg/dag vs atenolol 1 mg/kg/dag

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Aantal patiënten met een complete respons ten gevolge van behandeling van 3 maanden</p> <p>We zijn onzeker over het aantal patiënten met een complete respons gedurende 3 maanden behandeling met propranolol in vergelijking met atenolol. Er zijn geen data bekend.</p> <p><i>Abarzua-Araya 2014</i></p>
---	--

Laag	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Aantal patiënten met een complete respons ten gevolge van behandeling van 6 maanden</p> <p>Tussen propranolol 2 mg/kg/dag en atenolol 1 mg/kg/dag lijkt er geen verschil te zijn in respons.</p> <p>Er is onvoldoende bewijs om een verschil (of non-inferioriteit) aan te tonen in effect op respons tussen propranolol 2mg/kg/dag en atenolol 1mg/kg/dag.</p> <p><i>Abarzua-Araya 2014</i></p>
-------------	--

Laag	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Kans op recidief groei na staken van de behandeling</p> <p>Tussen propranolol 2 mg/kg/dag en atenolol 1 mg/kg/dag lijkt er geen verschil te zijn op de kans op recidief groei.</p> <p>Er is onvoldoende bewijs om een verschil aan te tonen op de kans op recidief groei tussen propranolol 2mg/kg/dag en atenolol 1mg/kg/dag.</p> <p><i>Abarzua-Araya 2014</i></p>
-------------	---

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Proportie patiënten met tenminste één bijwerking gedurende de behandelperiode van 6 maanden</p> <p>We zijn onzeker over het proportie patiënten met tenminste één bijwerking gedurende behandeling met propranolol of atenolol. Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

-	<p><u>Uitkomstmaat:</u> Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>We zijn onzeker over het effect van het gebruik van propranolol of atenolol op de kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Overige overwegingen

De 'overall' kwaliteit van bewijs voor behandeling van infantiele IH met orale bètablokkers is beperkt. Propranolol 2 of 3 mg/kg/dag geeft na een behandeling gedurende 6 maanden een afname van IH maar heeft ook risico op bijwerkingen. [Hogeling 2011, Léauté-Labreze 2015] Er is slechts één zeer kleine studie met lage kwaliteit van bewijs waarin oraal atenolol wordt

vergeleken met oraal propranolol waarbij er nauwelijks tot geen verschil in effectiviteit tussen de twee middelen wordt gevonden. [Abarzua-Araya 2014]

In de Nederlandse praktijk is een redelijk unieke situatie ontstaan waarin 2 van de 4 expertisecentra atenolol in plaats van propranolol als 1^e keuze orale bètablokker voorschrijven. Dit op basis van het risico op met name pulmonale bijwerkingen door beta-2 selectiviteit bij propranolol. Non-inferiority dan wel vergelijkbare (snelheid van) effectiviteit is nooit aangetoond. Naast de evidente mindere pulmonale bijwerkingen is het doseringsgemak van atenolol (eenmaal dagelijkse toediening in plaats van tweemaal dagelijkse toediening) een te benoemen voordeel.

Ondanks het gegeven dat atenolol voor de indicatie IH is opgenomen in het kinderformularium dient met ouders te worden besproken dat atenolol een off-label medicament betreft, waarvan géén studies zijn die aantonen dat de effectiviteit even groot is en even snel wordt bereikt als die van Hemangirol (propranolol geregistreerd voor indicatie IH). Ook is er geen informatie over verschil in optreden hergroei van het IH na stop van één van de twee middelen.

Het enige officieel geregistreerde middel voor de behandeling van IH is 'Hemangirol'. Deze spécialité van propranolol heeft een veilige formulering, specifiek voor de indicatie IH en een kindvriendelijk doseringssysteem. Echter is het zo dat het bijgeleverde spuitje voor toediening doseert in 'mg' en niet in 'ml' en hierdoor tot verwarring kan leiden in de praktijk bij de zorgverlener en apotheker. Hiernaast zijn de kosten van Hemangirol hoger (voor bv. een kind van 10 kg dagprijs: €12,45) ten opzichte van magistrale propranolol of atenolol (dagprijs < €1,=) [Farmacotherapeutisch Kompas, december 2019]. Dit prijsverschil is meegenomen in de goedkeuring van Hemangirol op de Nederlandse markt. Het voordeel van Hemangirol is de geconcentreerde formulering waardoor het toedienen van medicatie soms beter gaat (> 10 ml versus ± 2,5 ml drank; dit is overigens ook een aanbeveling bij de productie van medicatie voor jonge kinderen). Er werd een doorrekening van de gewijzigde kosten ten gevolge van gebruik van Hemangirol gemaakt in een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). De volledige rapportage is opgenomen in bijlage 5 'Rapportage budget impact analyse'.

Ethische overwegingen

De behandeling van infantiele IH met systemische bètablokkers; hoe maak je vandaag een afgewogen keuze tussen ongeregistreerde atenolol of propranolol en geregistreerde propranolol?

Voorheen bestond de systemische behandeling van IH voornamelijk uit prednison met een scala aan bijwerkingen. Zeker bij jonge, zich nog ontwikkelende kinderen die systemisch gezond zijn dient een nieuwe, eerste keus-behandeling liefst effectiever en veiliger te zijn dan de voorgaande behandeling. Propranolol werd in razend tempo 1^e keus therapie op basis van serendipiteit, klinische observatie, effectiviteit en tolerabiliteit afkomstig van data uit non RCT trials, met een korte follow-up en weinig tot geen gegevens over veiligheid. Eén van de RCT's die verricht werd naar de effectiviteit, tolerabiliteit en korte termijn veiligheid met financiële steun van de farmaceutische industrie leidde tot registratie van propranolol (Hemangirol) als middel tegen IH. Voorzichtigheid blijft echter geboden gezien het feit dat de langetermijneffecten van behandeling met propranolol bij jonge kinderen nog niet goed bekend zijn. Het is dan ook van belang deze kinderen zo goed mogelijk te monitoren

Atenolol is evenals andere hydrofiële selectieve bètablokkers een bekend alternatief voor propranolol. In een non-inferiority model met propranolol (echter geen non-inferiority trial en ook geen RCT) leek het even effectief met mogelijk minder bijwerkingen. Daarbij werd een pleidooi gehouden voor dit medicament ten faveure van de compliance; op basis van de farmacokinetiek kan atenolol als een eenmaal daags therapie worden gegeven.

Voor de bepaling van een middel van eerste keus zijn een paar zaken van belang. Allereerst, als een keuze moet worden gemaakt tussen een geregistreerd middel en een niet-geregistreerd middel, verdient het eerste de voorkeur. Dit omdat in het voortraject tot registratie dit middel is getoetst, in tegenstelling tot atenolol. Bovendien is met propranolol veel meer ervaring opgedaan dan met atenolol. Ook al zou het op farmacokinetische basis waarschijnlijk zijn, dat de middelen even effectief zijn, blijft propranolol middel van eerste keus.

De vraag is of artsen gerechtigd zijn om voor een off-label behandeling te kiezen. Off-label voorschrijven gebeurt in de behandeling van kinderen veelvuldig, omdat veel middelen nimmer op effectiviteit en veiligheid zijn onderzocht voor die leeftijdscategorie. Het off-label voorschrijven van propranolol heeft niet de voorkeur, omdat er in de vorm van Hemangirol al een registreerde optie beschikbaar is voor de indicatie IH. Als alternatief voor Hemangirol zou er, met onderbouwing, wel gekozen kunnen worden voor atenolol.

Aanbevelingen

Behandel (potentieel) gecompliceerde IH gedurende ten minste 6 maanden met systemisch propranolol 2-3 mg/kg/dag (verdeeld over 2-3 dagdoses). Bespreek voor de start van de behandeling het risico op bijwerkingen en de kans op recidiefgroei.

Patiënten met (potentieel) gecompliceerde IH kunnen op basis van klinische ervaring ook systemisch behandeld worden met atenolol 1mg/kg/dag (in 1 dosis). Indien er pulmonale bijwerkingen door bronchoconstrictie (te verwachten) zijn, heeft een systemische behandeling met atenolol de voorkeur.

Voor prematuren (tot een post terme leeftijd van 5 weken) en à terme kinderen jonger dan 5 weken moet er overleg plaatsvinden met een expertisecentrum voor medicatie- en doseringsadviezen.

Literatuur

- Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;70(6):1045-9.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128(2):e259-66.
- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J. A Randomized Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *Journal of Vascular Surgery* 2015;62(2):518-19. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.197
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-2651.
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas - Offlabel. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/off-label>.

Behandelduur van orale bètablokkers (2019)

Uitgangsvraag 5

Welke factoren bepalen de duur van behandeling met orale bètablokkers?

Inleiding

Behandelduur is, in de opgebouwde praktijkervaring, méér maatwerk dan de behandelduur van 6 maanden die in de RCTs van Abarzua-Araya et al., Léauté-Labrèze et al. en Hogeling et al. als behandelperiode is onderzocht. [Abarzua-Araya 2014, Léauté-Labrèze 2015, Hogeling 2011] De behandeling wordt in de praktijk over het algemeen gestopt tussen de leeftijd van 12-18 maanden; meestal wordt rond de leeftijd van 1 jaar van het kind de balans opgemaakt over het effect van behandeling en een plan gemaakt voor het vervolgtraject (afbouw en stop van orale bètablokker). Behandelduur is afhankelijk van de behandelindicatie; korter bij ulceratieve (maar inmiddels genezen) IH en langer bij een perioculair IH waar geen hergroei kan worden getolereerd. Het afbouwen van bètablokkers is feitelijk niet nodig. Hergroei van een IH na adequate bètablokkerbehandeling is beschreven tot $\pm 25\%$ van de casus. Dit leidt er toe dat het medicament bij sommige patiënten wel langzamer wordt afgebouwd en in een lagere dosis wordt gecontinueerd tot de leeftijd van 1,5-2 jaar zodat de kans op hergroei afneemt. [Shah 2016]

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor uitgangsvragen 4 en 5 werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage 5. Een overzicht is te lezen in de verantwoording, onderdeel werkwijze.

De resultaten van de search werden door drie auteurs (CvdV, MdG en MR) onafhankelijk beoordeeld. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag 5 werd geselecteerd op studies over de behandelduur van bètablokkers. Andere inclusiecriteria zijn: humane studies, Nederlands- en Engelstalige studies, publicatiedatum van maximaal 20 jaar oud, $N \geq 10$ patiënten. Als exclusiecriteria werden aangehouden: vergelijking met lokale middelen, vergelijking met systemische corticosteroiden, studies die geen spreidingsmaten rapporteerden.

Er werden in totaal 461 studies gevonden op basis van de algemene zoekstrategie. Op basis van screening op titel en abstract werden 89 studies geïnccludeerd. Na full tekst screening werden er voor uitgangsvraag 4 in totaal 3 studies geïnccludeerd, voor uitgangsvraag 5 werden er 8 studies meegenomen in een algemene beschrijving. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

Vanwege het ontbreken van RCTs over optimale behandelduur werden voor de beantwoording van deze uitgangsvraag ook observationele studies geïnccludeerd en uitgewerkt in een overzicht van de karakteristieken en resultaten zie bijlage 3.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werden 8 studies geïnccludeerd op basis van de vooraf opgestelde inclusiecriteria. Er was veel aan te merken op de kwaliteit van deze studies. De studies kenden een retrospectieve, niet vergelijkend-observationele onderzoekopzet wat een hoog risico op verschillende vormen van bias meebrengt (waaronder selectiebias, confounding by indication en reportingbias). Hierdoor zou de kwaliteit van bewijs van de studies als zeer laag uitkomen. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische en klinische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie bijlage 3.

Ahogo et al. vergelijken in een retrospectieve, observationele studie verschillende factoren die mogelijk geassocieerd zijn met het risico op recidiefgroei van IH bij kinderen die behandeld werden met systemisch propranolol. In totaal werden er 158 kinderen geïnccludeerd waarvan 40 (25.3%) kinderen een recidief van hun hemangioom hadden. Hiervan werden er 19 (12%) als 'major relapse' gezien en opnieuw behandeld met propranolol. Major relapse is gedefinieerd als recidiefgroei, geassocieerd met toename van kleur en/of ulceratie van het IH waarvoor herbehandeling nodig was. De overige 21 patiënten met 'minor relapse' (geïsoleerde milde toename van kleur van het IH zonder indicatie voor herbehandeling) werden alleen gemonitord. In logistische regressieanalyses werden leeftijd, geslacht, lokalisatie, type en distributie van het IH, de propranolol dosis en behandelduur met elkaar vergeleken. De mediane leeftijd bij start van behandeling was 3 (range 1-5) maanden en de mediane behandelduur was 6 maanden (range 3-12). De mediane tijd tussen staken van behandeling en het optreden van recidief was 1.65 (range 0.5-5) maanden. Er was een toegenomen risico op recidief bij meisjes ten opzichte van jongens (OR 2.91, 95% CI; 1.19 tot 7.12, $P = 0.02$). Het risico op recidief was verhoogd bij kinderen met IH in de hoofd-hals regio (OR 3.62, 95% CI; 1.41 tot 9.30, $P = 0.007$). In de multivariate analyse bleken type IH en de verdeling ervan onafhankelijke factoren voor recidief te zijn; segmentale IH waren geassocieerd met een negenvoudige toename van hergroei (OR 9.14, 95% CI; 2.62 tot 31.85, $P = 0.0005$) en er was een verhoogd risico op recidief bij IH met een diepe component (OR 22.4, 95% CI; 4.47 tot 112.27, $P < 0.0002$). [Ahogo 2013] De retrospectieve, 'single center', niet vergelijkende studieopzet is een beperking van deze studie.

In een fase III studie door Baselga et al. werd de effectiviteit en veiligheid van behandeling met systemisch propranolol gedurende een initiële behandelperiode (ITP) van *minimaal* 6 maanden tot een maximale duur tot de leeftijd van 12 maanden oud geëvalueerd. In totaal werden er 45 patiënten geïnccludeerd en behandeld met propranolol 3 mg/kg/dag in 2 doses. Bij 21 patiënten (47%) werd na een ITP van 6 maanden een succesvolle behandeling bereikt, aan het einde van de ITP (er werd maximaal behandeld tot de leeftijd van 12 maanden bereikt was) waren dit 34 patiënten (76%). Van de succesvol behandelde patiënten trad bij 11 (32%) personen binnen drie maanden na stop van de behandeling recidiefgroei op. Hiervan werden 8 (24%) patiënten opnieuw behandeld, 7 van deze patiënten bereikte opnieuw succes. [Baselga 2018] Vanwege de kleine studiepopulatie, ongecontroleerde studieopzet en het feit dat de ITP aan de hand van het effect van de behandeling werd bepaald wordt deze studie als lage kwaliteit van bewijs gewaardeerd.

Castaneda et al. beschrijven in een prospectief observationeel onderzoek de resultaten van de effectiviteit en bijwerkingen van behandeling met systemisch propranolol bij kinderen tussen de leeftijd van 3 en 12 maanden. In totaal werden 31 patiënten met een gemiddelde dosis van 1,5 (range 0.5 – 2.5) mg/kg/dag gedurende de gemiddelde behandelduur van 10.5 maanden (range 7-14) geïnccludeerd. In totaal was 96% van de patiënten tevreden met de behandeling, met minimaal merkbare resterende laesies. Bij 6% van de patiënten werden de restlaesies nabehandeld met lokaal 0.5% timolol gel. Bij één patiënt trad na het staken van behandeling van 7 maanden een recidief op. Patiënten met IH in het hoofd-hals gebied bereikten een tevredenstellend resultaat na gemiddeld 9.4 maanden, voor patiënten met een IH elders op het lichaam was dit na gemiddeld 10.7 maanden. Kinderen bij wie de behandeling onder de leeftijd van 5 maanden werd gestart hadden een beter resultaat en kortere behandelduur dan kinderen waarbij de behandeling na de leeftijd van 5 maanden werd gestart; de gemiddelde behandelduur was respectievelijk 8.2 (± 1.5 SD) en 11.05 (± 1.2 SD) maanden ($p = 0.004$). Analyse naar het type IH gaf aan dat superficiële laesies een langere behandelduur vereisten dan diepe en gemengde IH met een gemiddelde behandelduur van 11.05 (± 2.1 SD) en 8.6 (± 1.1 SD) maanden, respectievelijk ($p = 0.025$). [Castaneda 2016] De kleine studiepopulatie en niet vergelijkende studieopzet zijn beperkende factoren van deze studie.

In een retrospectieve cohortstudie van Giachetti et al. wordt de frequentie van recidiefgroei van IH na een lange behandelduur (>8 maanden) met oraal propranolol vergeleken met een korte behandelduur (≤ 8 maanden). Recidiefgroei was gedefinieerd als herhaling van de

complicatie die leidde tot de indicatie om te behandelen of als er een toename in dikte van meer dan 50% ten opzichte van het laatste meetpunt optrad. De gemiddelde behandelduur in de korte behandelgroep was 4.5 (range 3-8) maanden. Recidiegroei werd in de korte behandelgroep bij 9 van de 10 (90%) patiënten gezien binnen 4 (range 0.5-4) maanden na staken van behandeling. Voor de lange behandelgroep was de gemiddelde behandelduur 11.8 (range 11-13) maanden. In deze groep trad bij 1 van de 20 (5%) patiënten recidief op, dit gebeurde 2 maanden na staken van behandeling. Vergelijking van de groepen laat zien dat behandeling van ± 12 maanden geassocieerd is met een significant lager recidief kans (5%) dan behandeling < 8 maanden (95%) (OR= 18.0, 95% CI; 2.6 tot 123). [Giachetti 2014] In deze retrospectieve studie met kleine studiegroep werden de patiënten sequentieel toegewezen aan de korte of lange behandelgroep. Er was geen sprake van randomisatie. Dit alles werd als hoge risk of bias en dus een lage kwaliteit van bewijs beoordeeld.

De retrospectieve review van Hong et al. heeft als doel te bepalen bij welke behandelduur en op welke leeftijd behandeling met oraal propranolol succesvol gestaakt kan worden bij kinderen met IH in het hoofd-hals gebied. In totaal werden er 45 kinderen geïncludeerd, waarvan 17 (38%) kinderen naast oraal propranolol 2 mg/kg/dag in 3 dosis adjuvant behandeld werden met prednisolon en daarom geëxcludeerd worden voor deze uitgangsvraag. Van de 28 kinderen die alleen met propranolol behandeld werden, had 22 (79%) duidelijke verbetering of complete response. De gemiddelde leeftijd van staken van propranolol was 11.8 (range 8-15) maanden met een gemiddelde behandelduur van 6.5 (range 3-11) maanden. Er werden geen recidieven gezien gedurende de gemiddelde follow-up periode van 19.9 (range 10-28) maanden. [Hong 2013] De retrospectieve, ongecontroleerde studieopzet, kleine studiegroep waarvan een 38% adjuvante behandeling kreeg zijn beperkingen van deze studie.

Shah et al. beschreven retrospectief een cohort van 997 patiënten met IH die gedurende gemiddeld 12 (\pm SD 5.6) maanden behandeld werden met oraal propranolol om de voorspellers van recidiegroei te identificeren. De incidentie van recidiegroei was 25.3% (231 van 912), waarvan 191 (82.6%) patiënten opnieuw een bepaald type behandeling nodig had. De gemiddelde behandelduur bij patiënten met recidiegroei was 11.4 maanden (mediaan: 10; IQR 7-14.5). De gemiddelde leeftijd op het moment van start van de recidiegroei was 17.1 maanden (mediaan: 15; IQR 11-21). De kans op recidiegroei was het grootst (OR: 2.4; 95% CI: 1.3-45) in groep kinderen waarbij propranolol gestaakt werd voor de leeftijd van 9 maanden in vergelijking met de groep kinderen waarbij propranolol gestaakt werd tussen de leeftijd van 12-15 maanden (controlegroep). De kans op recidiegroei was ook hoger wanneer propranolol werd gestaakt tussen de leeftijd van 18 maanden en >24 maanden vergeleken met de controlegroep. Daarnaast gaf het stoppen van de behandeling met propranolol zonder afbouwen een significant verhoogd risico op recidiegroei. Van de patiënten waar de medicatie werd afgebouwd had 25% (148/586) recidiegroei, vergeleken met 36.6% (41 van 112) waar abrupt werd gestopt met propranolol ($p = 0.01$). Andere significante risicofactoren op recidiegroei waren het vrouwelijk geslacht ($p = 0.03$) en diepe IH ($p < 0.001$). [Shah 2016] De retrospectieve, ongecontroleerde studieopzet is een beperking van deze studie.

In de retrospectieve review van Shehata et al. werd onderzocht wat de frequentie en geassocieerde factoren zijn die kunnen leiden tot verlate recidiegroei na een succesvolle behandeling met oraal propranolol. Er werden in totaal 212 IH-patiënten behandeld met oraal propranolol. In deze review werden alleen studies met patiënten geïncludeerd die gedurende tenminste 6 maanden behandeld waren en waarbij na staken van de behandeling ná de leeftijd van 15 maanden een recidief optrad. Recidief werd gedefinieerd als aangetoonde hergroei van tenminste 25% van het hemangioom waaronder verandering in kleur of volume, de aanwezigheid van functionele beperking of ulceratie. In totaal werden 13 (6%) van de 212 patiënten als recidief afgegeven. De gemiddelde behandelduur van de 13 patiënten met recidief was 10.3 ± 3.3 maanden, de gemiddelde tijd zonder behandeling tot aan recidiegroei was 5.3 ± 3.2 maanden. De gemiddelde leeftijd op het moment van recidief was 20.7 ± 3.7 maanden oud. Recidiegroei na een eerder succesvolle behandeling met

propranolol duidde op een verlengde proliferatiefase van het IH (zelfs na de leeftijd van 15 maanden). Dit kwam voornamelijk voor bij gelokaliseerde, kleine IH met een diepe component. [Shehata 2013] In deze retrospectieve, niet vergelijkende studieopzet worden slechts de karakteristieken van 13 (6%) patiënten met recidief beschreven. Gegevens van de niet-recidief groep zijn niet beschikbaar in deze publicatie.

Wedgeworth et al. beschreven de resultaten van de PITCH (Propranolol In the Treatment of Complicated Hemangiomas) taskforce. De studie cohort bevat 1097 kinderen die met oraal propranolol behandeld werden. De mediane behandelduur was 32 weken (range 2-184). Van de 1097 kinderen trad recidiefgroei op bij 154 (14%) patiënten na het staken van behandeling. De mediane leeftijd waarop behandeling werd gestaakt was in de recidief groep 52 weken (IQR: 40-64); dit is lager dan 56 weken (IQR 42-72) in de niet recidief groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant ($p = 0.08$).

De risicoreductie voor recidief was in vergelijking met kinderen in andere kwartielgroepen voor leeftijd het meest opvallend bij kinderen met een langere behandelduur, waarbij de behandeling gestaakt werd bij de leeftijd van ≥ 70 weken oud (OR 0.58, 95% CI 0.34-0.99, $p = 0.048$); tot 40 weken oud (OR 1, referentiegroep); 40-54 weken (OR 0.83, 95% CI 0.50-1.37, $p = 0.46$) en 54-70 weken (OR 0.90, 95% CI 0.55-1.48, $p = 0.68$; $P_{\text{trend}} < 0.001$).

De mediane behandelduur voor segmentale IH was 45 weken (range 8-139) ten opzichte van 32 weken voor de hele groep. Twee-en-dertig procent van de patiënten (19) met een segmentaal IH had recidiefgroei, in vergelijking met 13.1% bij focale IH (gecorrigeerde OR 3.33, 95% CI 1.85-6.01, $P < 0.001$). [Wedgeworth 2016]

De retrospectieve studieopzet met het daarbij optredende risico op rapportagebias is een beperking van de studie.

Conclusies

In enkele van de geïnccludeerde studies wordt bij een behandelduur met oraal propranolol van langer dan 6 maanden een hoger succespercentage en een lagere recidiefkans na stop van propranolol beschreven. Verlenging van de behandelduur tot de leeftijd van maximaal 12 maanden oud zou tot een klinisch relevant hoger succespercentage kunnen leiden. [Baselga 2018] Een behandelduur van 12 maanden is volgens Giachetti et al. geassocieerd met een significant lagere recidief-kans dan een behandelduur van minder dan 8 maanden [Giachetti 2014] Als er wordt gekeken naar type IH, wordt beschreven dat superficiële IH mogelijk een langere behandelduur nodig hebben in vergelijking met diepe en gemengde IH. [Castaneda 2016]

Het beschreven recidiefpercentage na behandeling met oraal propranolol gedurende 6 maanden lag rond de 25.3%. [Ahogo 2013, Shah 2016] Dit is nagenoeg gelijk aan het recidiefpercentage van 26% uit de RCT van Abarzua-Araya et al. [Abarzua-araya 2014] Met een recidiefpercentage van 6% werd in de studie van Shehata et al. een gemiddeld lagere (late) recidiefkans dan andere studies op gezien wat mogelijk gerelateerd is met de langere behandelduur van gemiddeld 10 maanden. [Shehata 2013] In de studie van Hong et al. werd bij kinderen met IH in het hoofd-halsgebied de behandeling met oraal propranolol 2 mg/kg/dag in 3 dosis gestopt zonder recidiefgroei op een gemiddelde leeftijd van 12 maanden. [Hong 2013]

De beschreven risicofactoren waarbij mogelijk een hogere kans op recidief-groei bestaat of waar mogelijk een indicatie voor een langere behandelduur is, richtten zich met name op leeftijd, geslacht, lokalisatie, type en patroon van het IH.

Er werd een toegenomen risico op recidief gezien bij meisjes ten opzichte van jongens. Het risico op recidief was verhoogd bij kinderen met IH in de hoofd-hals regio, er was een verhoogd risico op recidief bij IH met een diepe component en segmentale IH waren geassocieerd met een negenvoudige toename van recidief. Ook Wedgeworth et al. vonden een hoger risico op recidiefgroei in segmentale IH. [Ahogo 2013, Wedgeworth 2016]

Shehata et al. beschreven een verlengde proliferatiefase na de leeftijd van 15 maanden oud en zagen een verhoogd risico op recidiegroei bij gelokaliseerde, kleine IH met een diepe component. [Shehata 2013]

Leeftijd als risicofactor voor recidiegroei werd in de studies op verschillende manieren onderzocht, er werd gekeken naar de leeftijd van het starten van behandeling waarbij Castaneda et al. beschrijven dat het starten van behandeling met oraal propranolol onder de leeftijd van 5 maanden een beter resultaat geeft en tot een kortere behandelduur leidt dan wanneer de behandeling na de leeftijd van 5 maanden werd gestart. [Castaneda 2016] Kinderen waar de propranolol gestaakt werd vóór de leeftijd van 9 maanden oud hebben de grootste kans op recidiegroei in vergelijking met een referentiegroep van kinderen waarbij propranolol gestaakt werd tussen de leeftijd van 12 en 15 maanden oud met een OR van 2.4. [Shah 2016]

Shah et al. beschrijven in hun studie dat afbouwen van de behandeling met oraal propranolol een significant lagere kans op recidiegroei gaf dan wanneer abrupt werd gestopt met propranolol. [Shah 2016]

Ethische overwegingen

Hergroei van een IH na adequate behandeling met bètablokkers wordt gezien bij ongeveer 25% van de behandeltrajecten. [Ahogo 2013, Abarzua-araya 2014, Shah 2016] Het is de vraag of langdurige behandeling om hergroei te voorkomen altijd geïndiceerd is en kan worden verantwoord. Om deze afweging te maken is het allereerst van belang te kijken naar de risico's van het continueren van de behandeling met bètablokkers voor het kind tegenover de potentiële risico's die een onvoldoende behandeld IH kan geven. Tijdig starten met orale bètablokkerbehandeling, in de groeifase van het IH, is zoals over het algemeen wordt verondersteld van belang om groei te remmen en complicaties en mogelijk restafwijkingen te voorkomen. In de fase van afbouw en stop van een bètablokker spelen vaak andere motieven een rol dan bij deze keuze om te starten. Waar in de beginfase het conserveren van functionaliteit een hoofdreden was voor behandeling, verschuift dat in de loop van het proces vrijwel altijd ook gedeeltelijk naar een cosmetische reden. Deze verschuiving van motieven hoeft niet problematisch te zijn, zolang die motieven expliciet worden gemaakt. Bij sommige IH kan er sprake blijven van een relatief harde medische indicatie om behandeling te continueren (of herstarten); voorbeelden hiervan zijn periculaire IH (nieuwe visusbedreiging), pre-auriculaire IH met langdurige groeifase en IH in luiergebied met kans op recidief ulceratie. Maar de keuze om dóór te gaan met behandelen of te herstarten met orale bètablokkers ligt ook regelmatig buiten het direct medisch domein. Over het algemeen kunnen ouders hierover wél echt een goede afweging maken en wordt de keuze om de behandeling te continueren gemaakt aan de hand van shared decision making. Ook in deze gevallen is monitoring van belang.

Aanbevelingen

Individualiseer de (duur van de) behandeling van IH met systemische bètablokkers afhankelijk van de indicatie voor behandeling, behandelrespons en risicofactoren voor recidiegroei.

Houd bij het bepalen van de behandelduur rekening met de volgende risicofactoren voor het ontstaan van recidiegroei; staken behandeling onder de leeftijd van 12 maanden, het vrouwelijk geslacht, diepe en gemengde IH en een segmentaal patroon van het IH.

Start behandeling met een bètablokker in de groeifase van het IH, dus voor de leeftijd van 2-4 maanden en maak rond de leeftijd van 12 maanden de balans op om te kijken of er al kan worden afgebouwd of gestopt. Onderstaande afwegingen spelen daarbij een rol:

- Bestaat het risico van de behandelindicatie nog (bijvoorbeeld in het geval van ulceratie)? Indien dit niet het geval is, overweeg dan de behandeling te staken.

- Is er een risico op onacceptabele hergroei (bijvoorbeeld bij een visusbedreigend IH of een IH van de luchtwegen)? Overweeg langer door te behandelen of langzamer af te bouwen.
- Is het cosmetisch resultaat een reden om de behandeling langer voor te zetten? Dit dient in goed overleg met ouders te worden bepaald.

Overweeg de behandeling met systemische bètablokkers bij infantiele IH met verhoogd risico op recidiegroei af te bouwen in plaats van abrupt te staken.

Literatuur

- Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;70(6):1045-9.
- Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *British Journal of Dermatology* 2013;169(6):1252-6.
- Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, et al. Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. *Pediatrics* 2018;142(3) doi: 10.1542/peds.2017-3866
- Castaneda S, Garcia E, De la Cruz H, et al. Therapeutic Effect of Propranolol in Mexican Patients with Infantile Hemangioma. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:25-31.
- Giachetti A, Garcia-Monaco R, Sojo M, et al. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2014;31(1):14-20.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128(2):e259-66.
- Hong P, Tammareddi N, Walvekar R, et al. Successful discontinuation of propranolol for infantile hemangiomas of the head and neck at 12 months of age. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2013;77(7):1194-7.
- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J. A Randomized Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *Journal of Vascular Surgery* 2015;62(2):518-19. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.197
- Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics* 2016;137(4)
- Shehata N, Powell J, Dubois J, et al. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatric Dermatology* 2013;30(5):587-91.
- Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *British Journal of Dermatology* 2016;174(3):594-601.

Overzicht bijlagen

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

Bijlage 1: Belangenverklaringen

Bijlage 2: Zoekstrategieën

Bijlage 3: Karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies

Summary of findings tabellen GRADE en karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies

Bijlage 4: Exclusietabellen

Bijlage 5: Budget impact analyse

Bijlage 6: Kennislacunes