



Martin Benesch¹ · Herwig Lackner¹ · Erich Sorantin² · Emir Haxhija³ · Paulo Gasparella³ · Andreas Pflieger⁴

¹ Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Klinische Abteilung für Kinderradiologie, Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³ Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴ Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Medikamentöse Therapie vaskulärer Anomalien

Vaskuläre Anomalien stellen im Kindes- und Jugendalter aufgrund ihrer ausgesprochenen Heterogenität und zahlreicher Mischformen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine besondere Herausforderung dar. Vaskuläre Anomalien werden nach der Klassifikation der International Society for the Study of Vascular Anomalies (aktuell gültige Fassung 2018) eingeteilt, was zu einer Vereinheitlichung von Definitionen und Nomenklatur geführt hat [1]. Dabei sind grundsätzlich vaskuläre Tumoren von vaskulären Malformationen zu unterscheiden.

Die Diagnosestellung beruht in erster Linie auf Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und radiologischen Charakteristika [2]. Besonders wichtig ist die Beantwortung der Fragen nach dem erstmaligen Auftreten der Läsion bzw. Läsionen und einer (gegebenenfalls undulierenden) Größenzu bzw. -abnahme. Überlappende radiomorphologische Merkmale erschweren trotz der Verfügbarkeit moderner bildgebender Verfahren oft die exakte Diagnosestellung [2]. Bestehen hinsichtlich der Zuordnung und Diagnose von vaskulären Anomalien nach Ausschöpfung aller bildgebenden Verfahren Zweifel, ist eine Gewebeuntersuchung nach Biopsie indiziert. Bei vaskulären Malformationen stimmen klinisch-radiologische und histopathologische Diagnose jedoch in weniger als 50 % überein [3].

Obwohl die Betreuung von Kindern mit vaskulären Anomalien interdisziplinär

erfolgt, nimmt vor allem aufgrund der nun erweiterten medikamentösen Behandlungsoptionen die pädiatrische Hämatonkologie im Management vaskulärer Anomalien eine zunehmend aktive Rolle ein [4, 5].

Fallbericht 1

Die Erstvorstellung erfolgte wegen einer seit Geburt bestehenden lividen Verfärbung im Bereich des linken Oberschenkels (▣ **Abb. 1**; ▣ **Tab. 1**). In der klinischen Untersuchung fand sich unter der Haut eine etwa 5 cm große, unscharf begrenzte, derb-knotige Resistenz. Im initialen Blutbild (6. Lebenstag) waren die Thrombozyten normal; vor Behandlungsbeginn waren dreimal diskret erniedrigte Thrombozytenwerte (minimal: 133 G/l) dokumentiert. Die Bestimmung

der plasmatischen Gerinnung erfolgte erstmals im 3. Lebensmonat. Es zeigte sich eine leichte Erhöhung des D-Dimers auf 1,69 mg/l (Normwert: $-0,50$) bei unauffälliger aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PZ), unauffälliger Fibrinogen- und Antithrombin(AT)-Werten. In der Magnetresonanztomografie (MRT) mit Angiografie, die im 2. Lebensmonat durchgeführt wurde, war eine kranio-kaudal 7 cm × sagittal 5 cm × axial 1,8 cm messende Infiltration der Subkutis des Oberschenkels ventrolaterodorsal mit fleckigem knotigen Kontrastmittelenhancement und semizirkulärer Infiltration des Musculus rectus femoris und Musculus vastus lateralis sowie Musculus sartorius zu sehen (▣ **Abb. 2**). Da differenzialdiagnostisch auch ein maligner Weichteiltumor in Betracht gezogen wur-



Abb. 1 ◀ Patientin 1. Unscharf begrenzte, derb-knotige Resistenz mit livider Hautverfärbung im Bereich des linken Oberschenkels bei einem 3 Monate alten weiblichen Säugling

Tab. 1 Zusammenfassende Übersicht der Fallberichte

	Fallbericht 1	Fallbericht 2	Fallbericht 3
Geburtsgewicht/ Gestationsalter	3150 g/33 SSW	3210 g/40 + 5 SSW	3075 g/36 + 1 SSW
Alter bei Erstvorstellung	6. Lebenstag	1. Lebenstag	6. Lebenswoche
Diagnose	Kaposiformes Hämangioendotheliom (Oberschenkel)	Gemischt makro-/mikrozystische lymphatische Malformation (zervikal, infratemporal)	Diffuses hepatisches Hämangiom, multiple Hauthämangiome (Hämangiomatose)
Systemische Therapie	Sirolimus/Vincristin	Sirolimus	Propranolol/Prednisolon
Lokaltherapie	Keine	Dreimalige OK-432-Instillation	Keine
Therapieansprechen	Größenregredienz, Progredienz nach Therapieende	Größenregredienz	Größenregredienz
Therapiedauer	1. Therapiephase: 11 Monate 2. Therapiephase: 16 Monate	15 Monate	12 Monate (Propranolol) 3 Wochen (Prednisolon)
Derzeitige Therapie	Ja	Ja	Nein
Klinisch relevante Nebenwirkungen	Keine	Rezidivierende unkomplizierte Infektionen, aphthöse Läsionen im Mundbereich	Keine

SSW Schwangerschaftswoche

de, erfolgte eine Biopsie, deren Ergebnis mit einem kaposiformen Hämangioendotheliom (KHE) vereinbar war. Im Alter von 2,5 Monaten wurde eine Therapie mit Sirolimus (Gesamttagesdosis 0,1 mg/kg und Tag aufgeteilt auf 2 Einzeldosen; Zielspiegel 10–15 ng/ml) begonnen. In den ersten Wochen nach Therapiebeginn wurden deutlich erhöhte Spiegel gemessen, weshalb eine entsprechende Dosisreduktion erfolgte. Im Verlauf konnten dann mit einer sehr niedrigen Sirolimusdosis adäquate Serumspiegel erzielt werden. Allerdings kam es innerhalb von 3 Wochen nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Größenzunahme, sodass auch wegen der Gefahr eines Kompartmentsyndroms eine zusätzliche Therapie mit Vincristin (0,025 mg/kg je Einzeldosis) in initial wöchentlichen Abständen eingeleitet wurde. Da die Läsion unter der Therapie kleiner und weicher wurde, konnten die Abstände zwischen den Vincristingaben auf zwei Wochen ausgedehnt und die antiproliferative Therapie nach einer Gesamttherapiedauer von 11 Monaten (19 Vincristingaben) beendet werden. In der MRT-Kontrolle (8. Behandlungsmonat) zeigte sich eine deutliche Befundregredienz. Nachdem sich bei weiteren Kontrolluntersuchungen eine zunehmende Überwärmung der Läsion fand, erfolgte im Alter von 26 Monaten eine neuerliche MRT-Untersuchung. Da die Läsion deutlich an Größe

zugenommen und die Ausdehnung der Ausgangsuntersuchung erreicht hatte, musste die Sirolimustherapie wiederaufgenommen werden. Die Therapie wurde während der nun 16 Monate dauernden 2. Therapiephase wegen verschiedener unkomplizierter Infektionen (Varizellen, Harnwegsinfekt, Gingivostomatitis) mehrfach kurzfristig unterbrochen. Daneben wurden gehäuft nicht behandlungspflichtige aphthöse Läsionen im Mundbereich berichtet. Das klinische Leitsymptom der Erkrankungsprogression (Überwärmung) hat sich im Verlauf deutlich gebessert (▣ Abb. 3).

Fallbericht 2

Bei dieser Patientin wurde bereits in einem pränatalen MRT eine ausgedehnte, überwiegend makrozystische Veränderung mit Punctum maximum inframandibulär beidseits, die bis an den Meatus acusticus externus, die Schädelbasis und die Infratemporalregion heranreichte, beschrieben (▣ Tab. 1). Es fanden sich Ausläufer bis in den Zungengrund sowie den Oro- und Hypopharynx. Ab dem 2. Lebenstag erhielt die Patientin Sirolimus. Die erste postpartale MRT erfolgte am 5. Lebenstag und zeigte eine gemischte groß- und kleinzystische lymphatische Malformation (▣ Abb. 4). Zur Sicherung der Atemwege erfolgt unmittelbar postpartal die gesetzte Intubati-

on und am 16. Lebenstag die Anlage eines Tracheostomas sowie die erstmalige Sklerosierung der großzystischen Areale durch Instillation von OK 432. Die Betreuung erfolgte interdisziplinär durch Kinderchirurgie, pädiatrische Hämatologie und pädiatrische Pulmonologie. Weitere OK-432-Instillationen wurden im 2. und 5. Lebensmonat durchgeführt. Sirolimus wurde insgesamt ausgezeichnet toleriert. Die Dosen wurden nach Körpergewicht und Serumspiegel entsprechend adaptiert und lagen zwischen 0,035 und 0,0625 mg/kg und Tag. Es traten zwar mehrfach fieberhafte respiratorische Infekte auf, die jedoch nicht über das bei nicht immunsupprimierten Patienten in diesem Alter übliche Ausmaß hinausgingen. Es kam klinisch und radiologisch zu einer deutlichen Größenzunahme der lymphatischen Malformation, die auch in der im Alter von 6 Monaten durchgeführten MRT bestätigt wurde (▣ Abb. 5).

Fallbericht 3

Im Rahmen der 1. Mutter-Kind-Pass-Untersuchung fiel bei der Patientin ein ausladendes Abdomen auf (▣ Tab. 1). Das Hautkolorit war blass, das Abdomen druckdolent, die Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Die Herzfrequenz lag bei 150/min. Es fanden sich außerdem multiple kutane

Hämangiome, jedoch durchwegs in einer Größe von ≤ 5 mm. In der MRT kamen multiple, die gesamte Leber durchsetzende hyperperfundierte Läsionen zur Darstellung (**Abb. 6**). Die initiale basale Thyreotropin(TSH)-Konzentration war auf 42,37 mU/l (Normwert: 0,45–10,0) erhöht, während die Konzentrationen an freiem Trijodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4) normwertig waren. In der Echokardiografie fanden sich keine Zeichen einer kardialen Dekompensation. Es wurde umgehend eine perorale Therapie mit Prednisolon (2 mg/kg und Tag), Propranolol (Tag 1: 1 mg/kg und Tag, ab Tag 2: 2 mg/kg und Tag) und Levothyroxin (25 μ g) begonnen; Prednisolon wurde 2 Wochen lang volldosiert verabreicht und anschließend über 1 Woche ausgeschlichen. Es erfolgten sonografische Kontrollen, anfangs in 2-wöchigen, dann in 4- bzw. 6-wöchigen Abständen, wobei rund 2 Monate nach Therapiebeginn die schlechtere Abgrenzbarkeit der Einzelherde für eine beginnende Rückbildung sprach. Die Propranololtherapie wurde in einer Dosis von täglich 1,5 mg/kg für 11 Monate fortgeführt und schließlich nach Dosisreduktion über 4 Wochen knapp ein Jahr nach Beginn beendet. In der MRT-Untersuchung konnten keine Läsionen mehr nachgewiesen werden. Levothyroxin wurde nach einer Therapiedauer von 2 Monaten abgesetzt. Die kutanen Hämangiome waren langsam regredient und bildeten sich ebenfalls vollständig zurück.

Diskussion

Sirolimus und Propranolol haben das medikamentöse Armamentarium für die Behandlung vaskulärer Anomalien beträchtlich erweitert. Trotz der insgesamt sehr guten Verträglichkeit muss der Einsatz dieser Substanzen kritisch gegen potenzielle Nebenwirkungen abgewogen werden. Die 3 vorliegenden Fallberichte illustrieren die Möglichkeiten einer systemischen Behandlung bei verschiedenen vaskulären Anomalien.

Bei KHE findet sich häufig ein Kasabach-Merritt-Phänomen (KMP; Verbrauchskoagulopathie mit ausgeprägter Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie, Erhöhung der D-Dimere), das den

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

klinisch maßgeblichsten Faktor für die Therapieeinleitung darstellt [6]. Neben einer medikamentösen Therapie kommen operative Verfahren, die allerdings in nur etwa 18% eine komplette Entfernung erlauben, sowie Embolisation und/oder Sklerosierung in Betracht [7]. Vor der Einführung von Sirolimus wurden medikamentös v. a. Kortikosteroide und Interferon-alpha und bei therapie-refraktären Verläufen eine zytostatische Kombinationstherapie eingesetzt [7]. In einer umfassenden Analyse therapeutischer Optionen erwies sich hinsichtlich einer Größenreduktion und Normalisierung der Gerinnungsparameter Sirolimus v. a. gegenüber Kortikosteroiden, aber auch gegenüber Vincristin und Interferon-alpha als eindeutig überlegen [7]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (spastische Diplegie) gilt der Einsatz von Interferon-alpha heute bei allen vaskulären Anomalien als obsolet. Obwohl die sehr gute Verträglichkeit und der ausgezeichnete Therapieerfolg in zahlreichen Fallberichten und klinischen Studien dokumentiert ist und die Anwendung von Sirolimus bei Kindern mit KHE daher mittlerweile als Erstlinientherapie angesehen werden kann, gibt es einzelne Fallberichte über tödliche Verläufe aufgrund von nicht beherrschbaren Infektionen während der Sirolimus-Therapie, die zu besonderer Vorsicht mahnen [5, 7–9]. Die Sirolimus-Therapie wird mit einer Dosis von täglich $2 \times 0,8 \text{ mg/m}^2$ begonnen, im Verlauf nach Zielspiegeln von 10–15 ng/ml gesteuert [9]. Hinsichtlich Therapiedauer existieren keine Empfehlungen. Sie hängt in erster Linie vom Ansprechen ab und muss individuell festgelegt werden. Eine sorgfältige Überwachung und rasche Therapieeinleitung bei infektiösen Episoden ist essenziell. Daten zur Langzeittoxizität – Sirolimus wird oft über Jahre verabreicht – fehlen bislang noch. Eine Kombination mit Kortikosteroiden oder wie bei unserer Patientin mit Vincristin ist v. a. bei kritischer Lokalsituation oder ausgeprägtem KMP zu erwägen.

Die mitunter noch immer gebräuchliche Bezeichnung Lymphangiom, die ein tumorös-proliferatives Wachstumsverhalten impliziert, ist mittlerweile durch den Begriff lymphatische Malformation

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:21–27 <https://doi.org/10.1007/s00608-019-00739-3>
© Der/die Autor(en) 2020

M. Benesch · H. Lackner · E. Sorantin · E. Haxhija · P. Gasparella · A. Pfleger

Medikamentöse Therapie vaskulärer Anomalien

Zusammenfassung

Vaskuläre Anomalien werden nach der Klassifikation der International Society for the Study of Vascular Anomalies in vaskuläre Tumoren, die als häufigste Entitäten kaposiforme Hämangioendotheliome und Hämangiome umfassen, und vaskuläre Malformationen unterteilt. Die Behandlung vaskulärer Anomalien erfolgt interdisziplinär und basiert, abhängig von der Entität auf Resektion, Sklero-/Kryotherapie, Embolisation und medikamentöser (antiangiogenetischer und/oder zytostatischer) Therapie. Eine komplette Entfernung ist aufgrund von Ausdehnung und meist diffus infiltrativem Wachstum nur in sehr wenigen Fällen möglich. Seit der Erstbeschreibung der Wirksamkeit in dieser Indikation 2008 gilt Propranolol als etablierte Erstlinienbehandlung für komplizierte infantile Hämangiome. Sirolimus ist ein in der Organtransplantation verbreitet eingesetztes Immunsuppressivum, das den Mammalian/mechanistic-target-of-*rapamycin* (mTOR)-Signalübertragungsweg

inhibiert, auch antiangiogenetisch wirksam ist und daher zunehmend für die Behandlung von vaskulären Tumoren und Malformationen eingesetzt wird. Drei Säuglinge mit vaskulären Anomalien (kaposiformes Hämangioendotheliom, gemischt makro-/mikrozystische lymphatische Malformation, diffuses infantiles Leberhämangiom) erhielten eine Propranolol-/Sirolimus-basierte medikamentöse Therapie, ohne klinisch relevante Nebenwirkungen entwickelt zu haben. Obwohl die Verträglichkeit von Propranolol und Sirolimus meist ausgezeichnet ist, erfordern schwere, mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Propranolol: kardiovaskulär; Sirolimus: infektiös), die in Einzelfällen berichtet sind, besondere Beachtung.

Schlüsselwörter

Kaposiformes Hämangioendotheliom · Lymphatische Malformation · Infantiles Leberhämangiom · Propranolol · Sirolimus

Drug Treatment of Vascular Anomalies

Abstract

Vascular anomalies are divided according to the International Society for the Study of Vascular Anomalies into two major groups, vascular tumors, which include the most common forms kaposiform hemangioendothelioma and hemangioma, and vascular malformations. Management of vascular anomalies requires a multidisciplinary approach and is based, depending on the entity, on surgical resection, sclero-/cryotherapy, embolization, and cytostatic and/or antiangiogenic drug therapy. Owing to expansion and mostly diffuse infiltrative growth, complete resection of vascular anomalies is achievable in only a minority of patients. Since the first description of the efficacy of propranolol in 2008, it has become established as the first-line treatment for infants with complicated hemangiomas. Sirolimus, an immunosuppressive drug well-known in organ transplantation that inhibits the mammalian/mechanistic target

of *rapamycin* (mTOR) pathway, also exerts antiangiogenic activity, and is therefore increasingly being used for the treatment of vascular tumors and vascular malformations. Three infants with vascular anomalies (kaposiform hemangioendothelioma, mixed macro-/microcystic lymphatic malformation, and diffuse infantile hepatic hemangioma) received propranolol-/sirolimus-based treatment without developing any clinically relevant side effects. Although treatment is generally extremely well tolerated, the serious, potentially life-threatening side effects (propranolol: cardiovascular; sirolimus: infectious) that are reported in a minority of patients require special consideration.

Keywords

Kaposiform hemangioendothelioma · Lymphatic malformation · Infantile hepatic hemangioma · Propranolol · Sirolimus

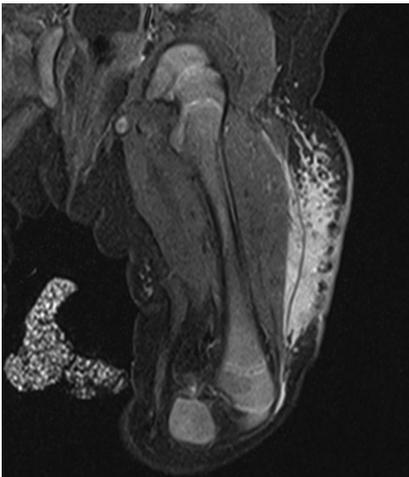


Abb. 2 ▲ Patientin 1. Das koronale T2-Magnetresonanztomogramm zeigt eine uncharakteristisch begrenzte hyperintense Läsion in der Subkutis und der angrenzenden Muskulatur



Abb. 3 ◀ Patientin 1. Im Alter von 3,5 Jahren – während der nun 16 Monate dauernden 2. Therapiephase – zeigt sich noch eine landkartenartig begrenzte, zirkuläre, diskret livide Verfärbung; darunter ist eine uncharakteristisch begrenzte Induration zu tasten

ersetzt worden [2]. Radiomorphologisch sind bei einfachen lymphatischen Malformationen mikrozystische von makrozystischen und gemischten Formen zu differenzieren. Bezüglich Unterscheidungskriterien besteht jedoch

kein allgemeiner Konsens [3]. Einfache lymphatische Malformationen finden sich meist an der Körperoberfläche, treten aber auch im Körperstamm auf. Sie können beträchtliche Ausmaße annehmen, sind entstehend und können zu

einer Reihe von Lokalkomplikationen (Atemwegsobstruktion, Organverlagerung, Einblutung mit konsekutiver Größenzunahme) führen [10, 11]. Sirolimus wird v.a. bei sehr ausgedehnten Formen, Komplikationen, Rückfällen nach

Hier steht eine Anzeige.

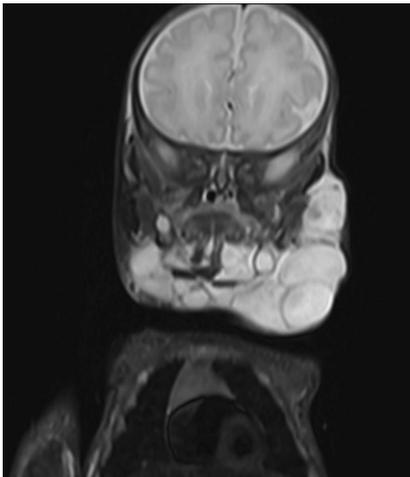


Abb. 4 ▲ Patientin 2. Im koronalen T2-Magnetresonanztomogramm findet sich eine gemischte mikro-/makrozystische Läsion mit Punctum maximum am Hals rechts, die auch auf die Gegenseite reicht

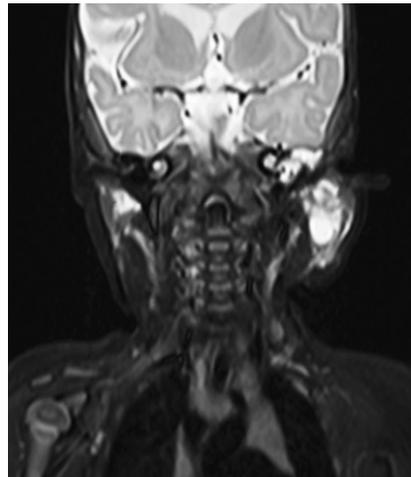


Abb. 5 ▲ Patientin 2. Das Magnetresonanztomogramm im Alter von 6 Monaten zeigt eine deutliche Größenreduktion der Läsion

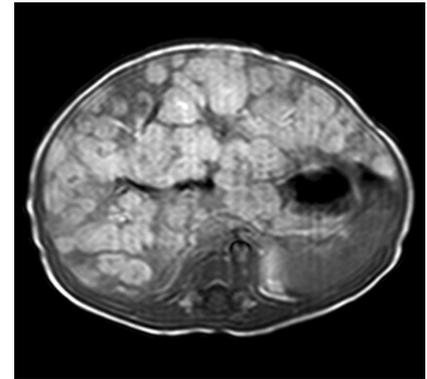


Abb. 6 ▲ Patientin 3. Im axialen T1-Magnetresonanztomogramm mit Kontrastmittel ist nahezu das gesamte Leberparenchym diffus von kleinzystischen Läsionen durch- und ersetzt

Lokaltherapien eingesetzt. Initiale Dosis und Zielspiegel sind gleich wie bei der Therapie des KHE, die Therapiedauer kann mitunter mehrere Jahre betragen [10, 11]. Etwa 90 % der mit Sirolimus behandelten Patienten mit lymphatischen Malformationen zeigen eine teilweise Größenreduktion, wobei die Responsekriterien schlecht definiert sind und meist nur auf einer semiquantitativen Beschreibung beruhen [10, 11].

Hepatische Hämangiome können fokal, multifokal und diffus auftreten [12, 13]. Dabei sind lediglich fokale Hämangiome bereits bei der Geburt nachweisbar, während sich multifokale und diffuse innerhalb der ersten Lebenswochen entwickeln [12, 13]. Finden sich bei multifokalen Hämangiomen noch Leberparenchymbrücken zwischen den Hämangiomen, ist bei der diffusen Form (nahezu) das gesamte Lebergewebe von Hämangiomen er- und durchsetzt [13]. Auch bei hepatischen infantilen Hämangiomen folgt auf Wachstum und Proliferation die Involutions- und Rückbildungsphase. Zu den häufigsten Komplikationen multifokaler und diffuser hepatischer Hämangiome zählen Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose und obstruktive Cholestase. Herzinsuffizienz durch hohes Shuntvolumen und Lebersversagen sind für die hohe Mortalität multifokaler (9%) und diffuser hepatischer Hämangiome (38%)

hauptverantwortlich [13]. Propranolol hat sich auch in der Behandlung hepatischer infantiler Hämangiome gegenüber anderen medikamentösen Therapien als effektiver erwiesen [14]. Wie auch in der Behandlung nicht hepatischer infantiler Hämangiome liegt die Propranololdosis bei 2 mg/kg und Tag [15]. Ziel der medikamentösen Therapie (Propranolol oder Propranolol/Prednisolon) ist der sofortige Stopp der Proliferationsphase, die Initiierung der Rückbildung der Hämangiome und die Vorbeugung und Beherrschung möglicher oder manifester Komplikationen [15, 16]. Die überwiegende Mehrheit der in der Literatur berichteten Fälle zeigten ein rasches und nachhaltiges Therapieansprechen ohne klinisch relevante Nebenwirkungen innerhalb von wenigen Monaten, weshalb die Therapiedauer in der Regel kürzer und besser einschätzbar ist als bei mit Sirolimus behandelten Patienten [15]. Das Nebenwirkungsprofil von Propranolol ist äußerst günstig. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, Hypoglykämie) stellen eine Ausnahme da, bedürfen mitunter einer Dosisreduktion, jedoch selten einer permanenten Therapieunterbrechung [16].

Fazit für die Praxis

Wirksamkeit und gute Verträglichkeit haben ganz wesentlich zum stark zunehmenden Einsatz von Sirolimus und Propranolol für die Behandlung vaskulärer Anomalien im Kindes- und Jugendalter in den letzten Jahren beigetragen. Besondere Aufmerksamkeit erfordern jedoch schwere, mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Propranolol: kardiovaskulär; Sirolimus: infektiös), die in Einzelfällen berichtet sind.

Korrespondenzadresse



© MedUniGraz

Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch

Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz Auenbruggerplatz 38, Graz, Österreich
martin.benesch@medunigraz.at
martin.benesch@muni-graz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Benesch, H. Lackner, E. Sorantin, E. Haxhija, P. Gasparella und A. Pfleger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- International Society for the Study of Vascular Anomalies (2018) ISSVA Classification of Vascular Anomalies. <https://www.issva.org/classification>. Zugegriffen: 29. Apr. 2019
- Esposito F, Ferrara D, Di Serafino M, Diplomatico M, Vezzali N, Giugliano AM, Colafati GS, Zeccolini M, Tomà P (2019) Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential. *J Ultrasound* 22:13–25. <https://doi.org/10.1007/s40477-018-0342-1>
- Horbach SER, Utami AM, Meijer-Jorna LB, Sillevis Smitt JH, Spuls PI, van der Horst CMAM, van der Wal AC (2017) Discrepancy between the clinical and histopathologic diagnosis of soft tissue vascular malformations. *J Am Acad Dermatol* 77:920–929.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.045>
- Adams DM, Brandão LR, Peterman CM, Gupta A, Patel M, Fishman S, Trenor CC (2018) Vascular anomaly cases for the pediatric hematologist oncologists—an interdisciplinary review. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.26716>
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, Sperl D, Lanz S, Haxhija E, Reiterer F, Sorantin E, Urban CE (2015) Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr* 174:1579–1584. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2572-y>
- Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, Garzon MC, Hammill AM, Johnson CM, Tloughan B, Blei F, David M, Elluru R, Frieden IJ, Friedlander SF, Iacobas I, Jensen JN, King DM, Lee MT, Nelson S, Patel M, Pope E, Powell J, Seefeldt M, Siegel DH, Kelly M, Adams DM (2013) Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 163:285–291
- Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Maxwell R, Häberle B (2018) Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World J Pediatr* 14:322–329. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0171-5>
- Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X (2018) A case report of 2 sirolimus-related deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas. *Pediatrics* 141(Suppl 5):S425–S429. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2919>
- Ji Y, Chen S, Xiang B, Li K, Xu Z, Yao W, Lu G, Liu X, Xia C, Wang Q, Li Y, Wang C, Yang K, Yang G, Tang X, Xu T, Wu H (2017) Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study. *Int J Cancer* 141:848–855. <https://doi.org/10.1002/ijc.30775>
- Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, Ciralli F, Gangi S, Leva E, Pignataro L, Borzani I, Pugni L, Mosca F (2017) The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 96:e8871. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008871>
- Wiegand S, Wichmann G, Dietz A (2018) Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: a systematic review. *Lymphat Res Biol* 16:330–339. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0062>
- Bosemani T, Puttgen KB, Huisman TA, Tekes A (2012) Multifocal infantile hepatic hemangiomas—imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature. *Eur J Pediatr* 171:1023–1028. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1671-7>
- Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, Kulungowski AM, Christison-Lagay ER, Zurakowski D, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ (2015) Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg* 50:837–841
- Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH (2014) The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol* 78:44–57. <https://doi.org/10.1111/bcp.12235>
- Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, Ohanessian G, Léauté-Labrèze C, Labenne M, Vabres P, Rössler J, Bodemer C (2010) Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 157:340–342. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.003>
- Léauté-Labrèze C, Boccarda O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, Gautier S, Ortis V, Lafon M, Montagne A, Delarue A, Voisard JJ (2016) Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics* 138(4):e20160353

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.