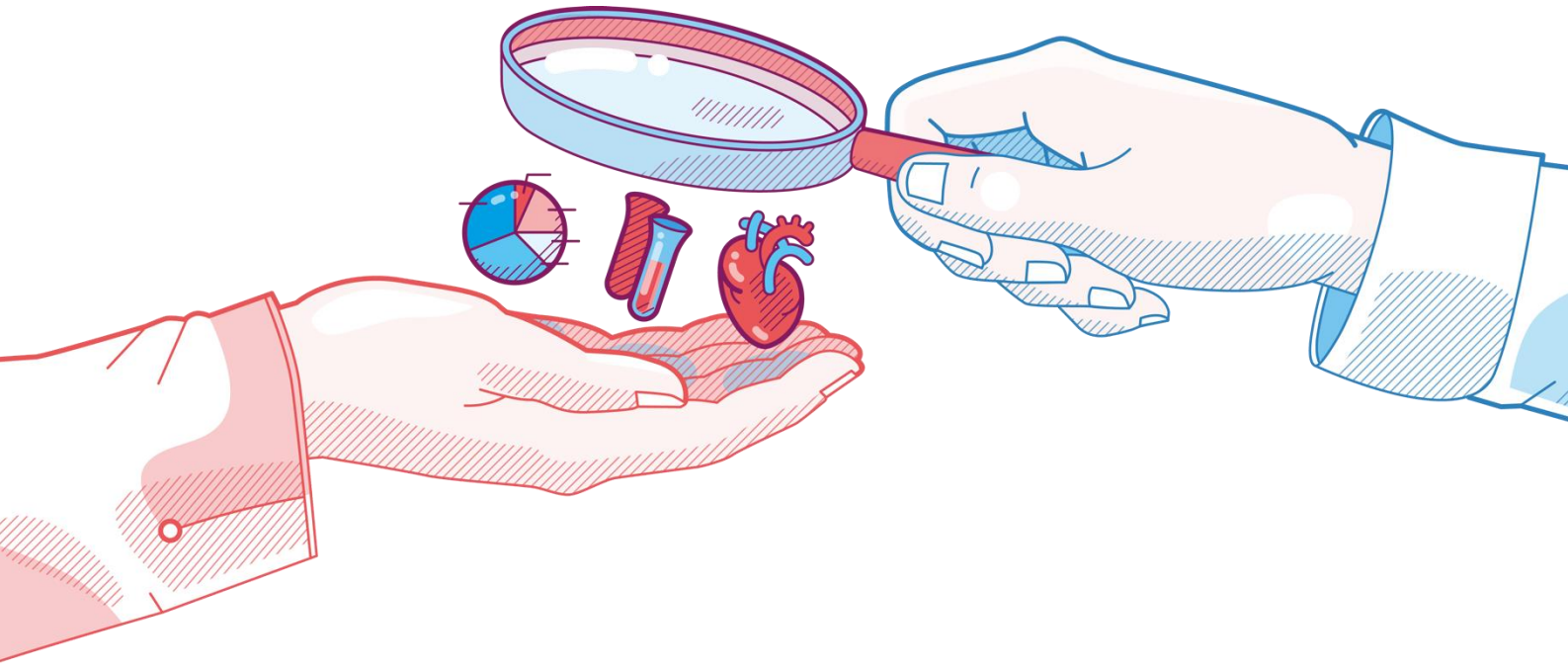
IGeLMonitor
Individuelle Gesundheitsleistungen auf dem Prüfstand

EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Farbstofflaserbehandlung von unkomplizierten frühkindlichen Hämangiomen



Stand: 02.06.2022

Autorin

Dr. Andrea Lichterfeld-Kottner
Medizinischer Dienst Bund (MD Bund), Essen

Reviewerin

Dr. Michaela Eikermann
Medizinischer Dienst Bund (MD Bund), Essen

Externer Reviewer

Prof. Dr. Tobias Weberschock, MSc (Epi)
Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Frankfurt am Main

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Farbstofflaserbehandlung von unkomplizierten frühkindlichen Hämangiomen*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2022

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund

Medizinischer Dienst Bund (KöR)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@md-bund.de
Internet: https://www.md-bund.de

Gliederung

Abbildungsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 4

Abkürzungsverzeichnis 5

1 Problemstellung 7

1.1 Epidemiologie 7

1.2 Erkrankung 7

1.3 Rationale für die IGeL 8

1.4 Methode 9

1.5 Kosten 10

1.6 Projekthistorie 10

2 Methoden 11

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien 11

2.2 Recherche 11

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien 12

2.4 Datenextraktion und -synthese 12

3 Ergebnisse 13

3.1 Ergebnisse der Recherchen 13

3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung 16

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen 16

3.2.2 Relevante Primärstudien 25

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden 25

4 Zusammenfassung 27

4.1 Evidenz zum Nutzen 27

4.2 Evidenz zum Schaden 27

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien 28

6 Diskussion 29

7 Fazit 32

8 Literaturverzeichnis 33

Anhang 2: Recherchestrategien 40

Anhang 3: Auswahl Leitreview 44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA 14

Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (Suchzeitraum 2017 bis 2021) 15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess 13

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen 17

Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) erfüllen 20

Tabelle 4: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) nicht erfüllen 20

Tabelle 5: AMSTAR 2 Bewertung der potentiellen Leitreviews 24

Tabelle 6: Ergebnisübersicht des Leitreviews 26

Tabelle 7: Übersicht der Nutzennachweise – Nutzen 27

Tabelle 8: Übersicht der Nutzennachweise – Schaden 27

Tabelle 9: Aktuelle Leitlinienempfehlungen 28

Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -alphabethisch

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessments
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IH	Infantiles Hämangiom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MECIR	Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews
Nd:YAG Laser	Neodymium: Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
PICO	Population-Intervention-Control-Outcome
RCT	Randomized controlled trial / Randomisierte kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias
SR	Systematisches Review

u. a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Farbstofflaserbehandlung von unkomplizierten frühkindlichen Hämangiomen“. Ein infantiles Hämangiom (IH) ist ein gutartiger Gefäßtumor, der meist in den ersten Lebenswochen auf der Haut sichtbar wird und sich vergrößern kann. Der vorliegende Bericht untersucht die Behandlung unkomplizierter, oberflächlich auf der Haut befindlicher, frühkindlicher Hämangiome mittels Laserbehandlung.

Es wird nur die Farbstofflaserbehandlung von Hämangiomen im Säuglings- und Kleinkindalter evaluiert. Die Behandlung von Hämangiomen im späteren Kindes- und Erwachsenenalter ist nicht Gegenstand der Betrachtung.

1.1 Epidemiologie

Das IH ist einer der am häufigsten auftretenden gutartigen Tumore im Kindesalter. Die Prävalenz liegt zwischen 4 % und 10 %. Frühgeborene Säuglinge, Säuglinge mit Untergewicht und Zwillinge sowie Säuglinge und Kinder kaukasischer Abstammung sind häufiger betroffen [1, 2, 3, 4]. Mädchen weisen häufiger IH auf als Jungen. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 3:1 [5, 6]. Weitere Risikofaktoren sind In-Vitro-Befruchtung, höheres mütterliches Alter, das Auftreten von Diabetes mellitus oder Bluthochdruck während der Schwangerschaft, aber auch genetische Prädispositionen werden diskutiert [7].

1.2 Erkrankung

Infantile Hämangiome, aufgrund ihrer äußeren Erscheinung im Volksmund auch „Blutschwamm“ genannt, sind häufige im Säuglings- und Kleinkindalter auftretende benigne (gutartige) Gefäßtumore. Feingeweblich betrachtet setzen sich die meisten IH aus kleinsten Haargefäßen (Kapillaren) zusammen. Sie sind zum Zeitpunkt der Geburt meist klinisch noch nicht manifestiert, sondern werden typischerweise in den ersten Tagen und Wochen nach der Geburt sichtbar und vergrößern sich. Ungefähr 90 % der IH treten in den ersten vier Lebenswochen auf [5, 8]. In den ersten Lebensmonaten findet bei den meisten IH ein starkes Wachstum statt. Das IH durchläuft in der Regel drei Phasen: die Wachstumsphase (Proliferationsphase), welche ungefähr 6 bis 9 Monate dauert, die Übergangsphase oder Stagnationsphase, in der es zum Stillstand des Wachstums des IH kommt und die Rückbildungsphase (Involutionsphase), die mehrere Jahre andauern kann [9]. Bei ca. 60 % der IH ist die Rückbildungsphase im Alter von circa 4 Jahren abgeschlossen. Bei großen IH kann die Rückbildung bis zum 8. oder 12. Lebensjahr andauern. Ungefähr 90 % der IH haben sich bis zum 9. Lebensjahr komplett zurückgebildet. Die meisten infantilen Hämangiome regredieren vollständig, es können aber auch Residuen (Rückstände) zurückbleiben [10]. Bei dem Großteil der IH muss keine therapeutische Intervention erfolgen. Wachsen die IH jedoch schnell oder befinden sich an Körperstellen, wo sie funktionelle Schäden, Schmerzen oder dauerhaft entstellende Befunde hinterlassen oder werden so groß, dass sie den normalen Blutkreislauf beeinträchtigen, sollte frühzeitig eine passende Therapie eingeleitet werden [11].

Das IH tritt meistens im Gesicht und Halsbereich auf (ca. 80 % der Fälle), aber auch am Körperstamm und an den Extremitäten. Ungefähr 12 % der betroffenen Kinder benötigen eine Behandlung, da es zu schwerwiegenden klinischen Komplikationen kommen kann, wie Ulzerationen im Lid- oder Nasenbereich mit daraus resultierenden Einschränkungen des Sehvermögens oder der Nasenatmung [5]. Ulzerationen im perioralen Bereich können zu Behinderungen bei der Nahrungsaufnahme führen [10].

IH können in ihrer äußeren Erscheinung in kutane (oberflächlich auf der Haut befindliche) und subkutane (bis ins Unterhautfettgewebe reichende) IH unterschieden werden. Die oberflächlichen IH sind an ihrer unregelmäßigen hellroten Verfärbung zu erkennen, die flach oder erhaben ausgeprägt sein können. Tieferliegende subkutane IH zeigen eher eine Blaufärbung mit einhergehender Schwellung. Es treten aber auch kombinierte kutan-subkutane Formen auf. Ungefähr 60 % aller IH sind oberflächlich auf der Haut lokalisiert, 15 % liegen in tieferen Hautstrukturen, wie dem Unterhautfettgewebe, und 25 % treten kombiniert auf [7, 12].

Je nach Größe des IH und daraus resultierenden Beeinträchtigungen gibt es unterschiedliche Therapiemaßnahmen. Die meisten oberflächlichen IH bilden sich in der Regel ohne Therapie vollständig zurück und werden deshalb nur in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Ungefähr die Hälfte der Kinder haben nach Rückbildung des Hämangioms wieder normale Hautverhältnisse [13, 14]. Bei der anderen Hälfte bleiben jedoch oberflächliche Residuen (Rückstände), wie Teleangiektasien, Atrophien oder Pigmentverschiebungen zurück, die kosmetische Beeinträchtigungen darstellen können. Kosmetische Störungen können unter anderem durch eine Laserbehandlung behoben werden [13, 15].

Vorrangig erfolgt eine Behandlung bei sehr schnell wachsenden oder funktionseinschränkenden IH zunächst mit dem Ziel der Größenreduktion oder des Erreichens eines Wachstumsstillstandes. Liegt eine Indikation zur Behandlung vor, ist die Therapie der Wahl die systemische Behandlung mit dem Beta-Blocker Propranolol. Der Beta-Blocker Propranolol ist seit 2014 durch die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, zugelassen. Hierunter werden ulzerierte Hämangiome, die Schmerzen verursachen und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen oder lebensbedrohende oder funktionsbeeinträchtigende Hämangiome sowie Hämangiome, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellungen besteht, gefasst. Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen [16].

1.3 Rationale für die IGeL

Die Laser-Behandlung unkomplizierter IH erfolgt laut Leitlinienempfehlung nur noch bei kleineren Hämangiomen, die ästhetische Beeinträchtigungen hervorrufen oder wird bei Hämangiom-Residuen angewendet [10]. Die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) übernimmt die Kosten einer Laserbehandlung nur in Ausnahmefällen bei entsprechender medizinischer Indikation, wie stark funktionelle Einschränkung (z. B. Hämangiom verengt die Nasenöffnung), Blutungen und Ulzeration oder wenn eine erhebliche Entstellung vorliegt. Die mittlerweile in Leitlinien bei komplizierten Hämangiomen als Therapie der Wahl empfohlene Behandlung mit Propanolol [10] kann bei medizinischer Indikation im entsprechenden Altersfenster der Zulassung ebenfalls zu Lasten der GKV erbracht werden.

Die Laserbehandlung wird bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten als Selbstzahlerleistung angeboten. Zahlen zur Häufigkeit der beschriebenen Laserbehandlung als IGeL liegen, soweit bekannt, nicht vor. Eine deutschlandweite Online-Recherche in dermatologischen Praxen ergab, dass ein Großteil der untersuchten Arztpraxen eine Laserbehandlung bei infantilen Hämangiomen anbot. Anhand der Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Laserbehandlung beim IH regelmäßig im ambulanten Bereich angeboten wird, jedoch vorwiegend, um kosmetische oder ästhetische Beeinträchtigungen zu korrigieren.

1.4 Methode

Für die Laserbehandlung des IH stehen, je nach Indikation und Ausprägung, verschiedene Laserarten zur Verfügung. Die Wirkung der Lasertherapie besteht in der selektiven Photodermolyse. Darunter versteht man die gezielte Zerstörung von umschriebenen Strukturen in der Haut, ohne das umgebende Gewebe zu schädigen. Im Falle der Behandlung IH basiert die Photodermolyse darauf, dass Licht unterschiedlicher Wellenlängen vom Hämoglobin absorbiert und dadurch die Gefäßwand erhitzt und zerstört wird. Dabei findet eine Koagulation (Gerinnung des Blutes) statt und die Blutgefäße des IHs werden verschlossen [4]. Die Wellenlänge des emittierten Lichts bestimmt die Eindringtiefe. Je größer die Wellenlänge desto höher die Eindringtiefe. Die Wellenlänge, Leistungsstärke und Applikationsform der verschiedenen Lasersysteme bestimmen die biologische Wirkung [17, 18]. Besonders zwei Lasertypen sind für die Lasertherapie von Blutgefäßen geeignet und haben sich bei der Behandlung des IH über die Jahre bewährt: der gepulste Farbstofflaser (Dye-Laser) und der Nd:YAG-Laser (Neodymium: Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) [19, 20].

Der gepulste Farbstofflaser hat eine Wellenlänge von 585nm und eine geringe Eindringtiefe von ca. 0,6 mm. Daher ist er für die Behandlung flacher, oberflächlicher und unkomplizierter Hämangiome geeignet. Die Behandlung wird häufig als schmerzarm beschrieben und es bedarf normalerweise keiner Narkose. Insbesondere bei großflächigen IH kann eine Laserbehandlung jedoch durchaus als schmerzhaft und belastend empfunden werden. Eine lokale Betäubung der Haut mittels anästhesierender Cremes kann vor der Laserbehandlung eingesetzt werden. Die Behandlung mit dem Farbstofflaser weist eine hohe Erfolgsrate auf. In ungefähr 90 % der Behandlungsfälle wird nach 1 bis 4 Anwendungen im Abstand von 2 bis 4 Wochen ein Wachstumsstopp beschrieben. Bei dieser Form der Laserbehandlung werden auch kaum Komplikationen oder Nebenwirkungen berichtet [18, 19]. Der gepulste Farbstofflaser ist in der Regel die erste Wahl bei der Lasertherapie von IH [21].

Der Nd:YAG-Laser dringt tiefer ins Gewebe ein und ist daher eher dazu geeignet, größere oder schnell wachsende Hämangiome zu behandeln [22, 23], die nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind. Der Nd:YAG-Laser arbeitet im Wellenlängenbereich von 1064nm und erreicht dadurch eine Eindringtiefe von 10 mm. Die Behandlung mit dem Nd:YAG-Laser kann mittels perkutaner Applikation erfolgen, wobei vorab eine Eiswürfelkühlung durchgeführt wird oder es findet eine Punktion mit einer 0,4 mm Quarzglasfaser in das Gewebe des Hämangioms statt. Dadurch kann der Laserstrahl direkt in das Gewebe geleitet und eine Koagulation im Gewebe ausgelöst werden. Dies führt zu einer Beschleunigung der Regression um etwa 50 %. Die Behandlung mit dem Nd:YAG-Laser ist schmerzhaft, deshalb muss vorab die Gabe einer Allgemeinanästhesie erfolgen. Die Häufigkeit der Laserbehandlung ist abhängig vom Regressionserfolg [23].

1.5 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) je nach Größe des zu behandelnden Areals über die Ziffern 2440, 2885 oder 2886 abgerechnet. Es können ggf. weitere Kosten für Beratung oder Anästhesie hinzukommen.

- 2440 Laserbehandlung von Besenreiservarizen, Teleangiektasien, Warzen u. a. Hautveränderungen, ausgenommen melanozytäre Naevi, sowie aktinischer Präkanzerosen, einschließlich Laser-Epilation, mit einer Ausdehnung bis zu 7 cm² Körperoberfläche, je Sitzung = 46,63 € (einfacher Satz)
- 2885 Laserbehandlung von Besenreiservarizen, Teleangiektasien, Warzen u. a. Hautveränderungen, ausgenommen melanozytäre Naevi, sowie aktinischer Präkanzerosen, einschließlich Laser-Epilation, mit einer Ausdehnung von 7 bis 21 cm² Körperoberfläche, je Sitzung 64,70 € (einfacher Satz)
- 2886 Laserbehandlung von Besenreiservarizen, Teleangiektasien, Warzen u. a. Hautveränderungen, ausgenommen melanozytäre Naevi, sowie aktinischer Präkanzerosen, einschließlich Laser-Epilation, mit einer Ausdehnung von mehr als 21 cm² Körperoberfläche, je Sitzung 161,46 € (einfacher Satz) [24].

1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde im April 2015 veröffentlicht. Das vorliegende Update wurde im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung durchgeführt.

2 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht soll der Frage nachgehen, inwiefern eine Laserbehandlung von oberflächlichen infantilen Hämangiomen im Säuglings- und Kleinkindalter von Nutzen ist. Im Rahmen einer systematischen Evidenzrecherche wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und systematische Übersichtsarbeiten anhand von vordefinierten Einschlusskriterien in die Synthese eingeschlossen.

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt.

Population: Säuglinge und Kleinkinder mit oberflächlichen und unkomplizierten Hämangiomen

Intervention: Farbstoff-Laserbehandlung

Kontrollintervention: keine Intervention (kontrolliertes Beobachten); Kryotherapie

Zielgrößen (Outcome): Wachstumsstillstand, Rückgang oder Abheilung des infantilen Hämangioms, unerwünschte Ereignisse

Studiendesign (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Publikationssprache: Englisch oder Deutsch

(siehe auch Tabelle 1)

2.2 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 26.10.2021. Da es sich bei dem vorliegenden Bericht um eine Aktualisierung einer vorangegangenen Evidenzsynthese handelt, wurde der Suchzeitraum von 01.01.2016 bis 26.10.2021 eingegrenzt. Die Recherche wurde auf englisch- und deutschsprachige Evidenz begrenzt und die Population auf Säuglinge und Kleinkinder eingeschränkt.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte ebenfalls am 26.10.2021. Die Recherche orientierte sich am Recherchezeitraum des Leitreviews [4]. Daher wurde der Suchzeitraum nach ergänzenden Primärstudien auf Januar 2016 bis 26.10.2021 limitiert. Zusätzlich wurde mittels Filterfunktion die Suche auf randomisierte kontrollierte Studien begrenzt.

Eine fokussierte Recherche nach aktuellen Leitlinien der letzten 5 Jahre wurde am 11.10.2021 durchgeführt.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in *Anhang 2* dargestellt.

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch die Autorin. Sollten mehrere potentiell relevante, systematische Übersichtsarbeiten existieren, erfolgt die Auswahl eines Leitreviews. Der Auswahlprozess ist in Anhang 3 dargestellt.

Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten Evidenzsynthesen einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2 Instrument unterzogen [25]. Zusätzliche randomisierte-kontrollierte Studien wurden nicht identifiziert.

2.4 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch die Autorin in standardisierten Tabellen. Die Qualitätssicherung der Daten erfolgte durch eine zweite Person. Die Ergebnisse des Leitreviews wurden nach relevanten Endpunkten geordnet beschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

In den Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 51 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess anhand des PICO-Schemas drei relevante systematische Übersichtsarbeiten und kein HTA-Bericht verblieben. (siehe *Abbildung 1*).

Die ergänzende Recherche nach Primärstudien ergab 222 Treffer, wovon nach dem Selektionsprozess keine Publikation verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (siehe *Abbildung 2*).

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlussgrund	Erläuterung
E1	Säuglinge und Kleinkinder mit oberflächlichen und unkomplizierten Hämangiomen
E2	Laserbehandlung mit dem Farbstofflaser
E3	Kontrollintervention: kontrollierte Beobachtung (wait-and-see), Kryotherapie
E4	Outcomes: Wachstumsstillstand, Rückgang oder Abheilung des infantilen Hämangioms, unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
E5	Studiendesign: RCT
E6	Publikationssprache Englisch oder Deutsch

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

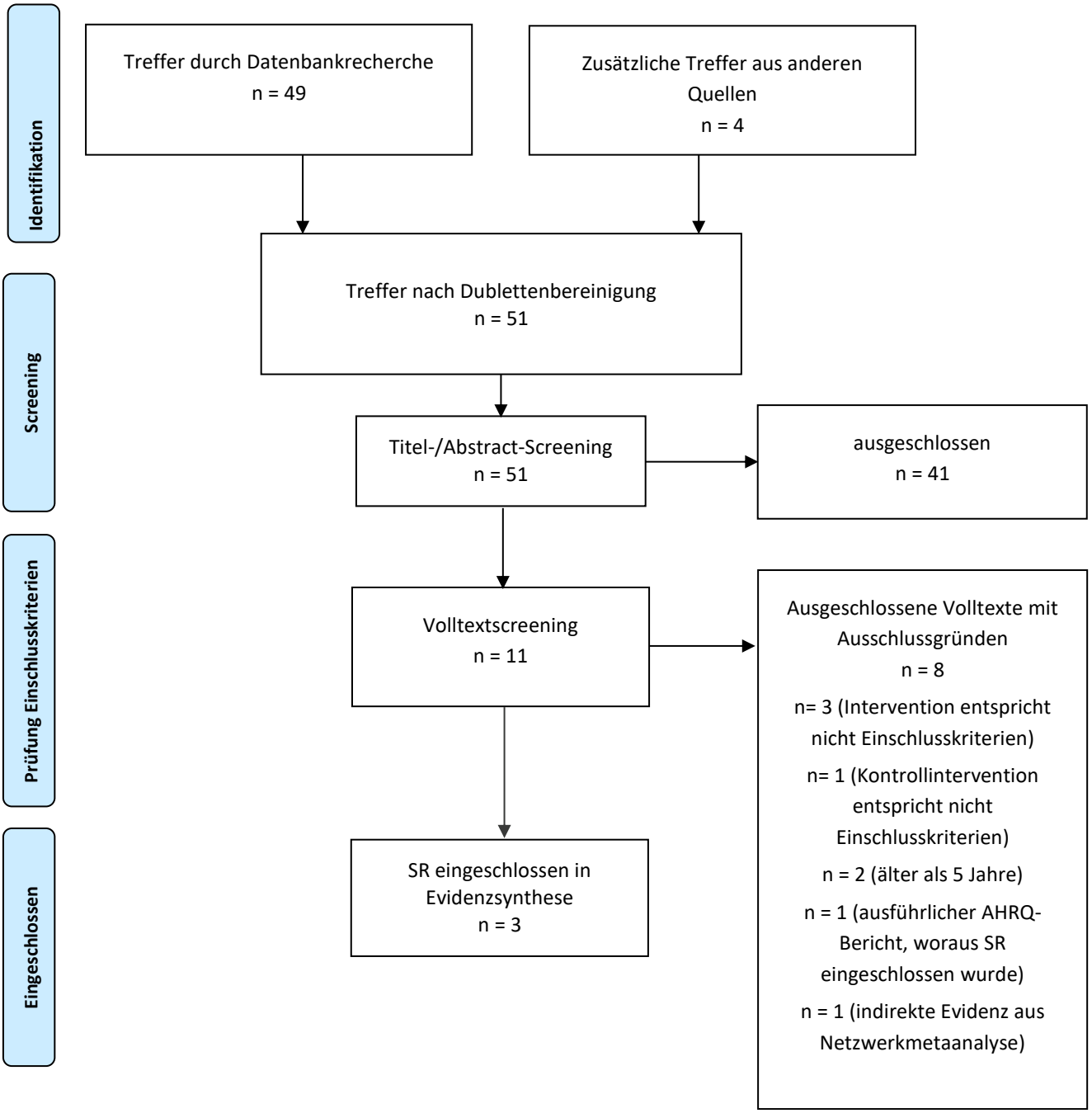
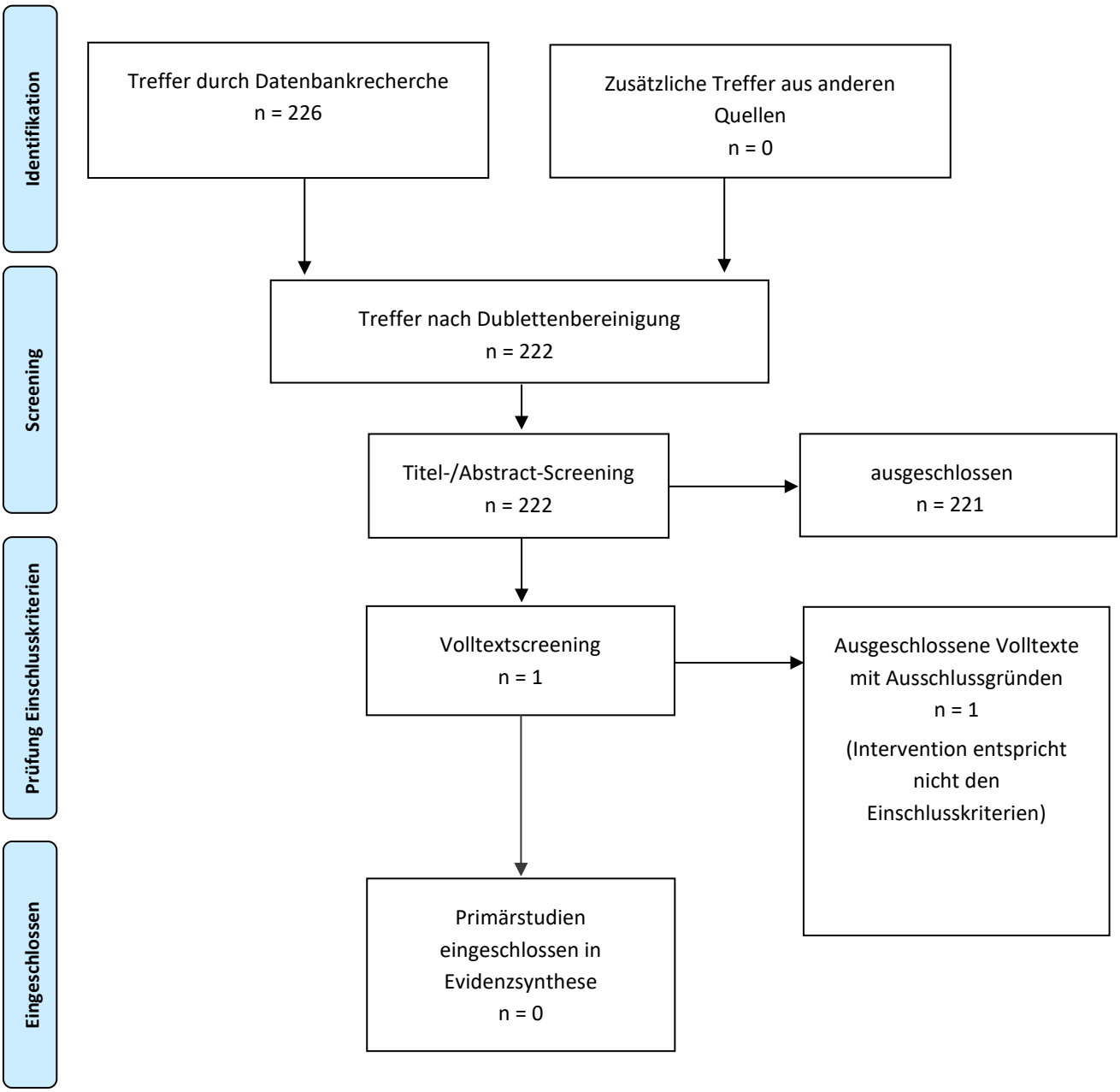


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (Suchzeitraum 2017 bis 2021)



3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden drei relevante Übersichtsarbeiten identifiziert [4, 26, 27], die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei einer systematischen Übersichtsarbeit [4] handelt es sich um ein Update der bereits in der Erstbewertung verwendeten Übersichtsarbeit [28].

Der Studienpool ist in Tabelle 3 und 4 aufgelistet. Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 60 Primärstudien. Die untersuchten Fragestellungen der identifizierten Evidenzsynthesen sind heterogen, trotzdem gibt es Überschneidungen im Studienpool. Für den vorliegenden Evidenzbericht wurden nur die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten genutzt, die die Einschlusskriterien dieses Berichtes erfüllen (siehe Kapitel 2.1). Insgesamt schlossen die drei Evidenzsynthesen n = 60 Primärstudien ein, von denen n = 58 nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes erfüllten (siehe Kapitel 2.1). Gründe für den Ausschluss waren hauptsächlich die für diesen Bericht nicht relevanten Interventionen bzw. Kontrollinterventionen.

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informations-synthese
Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T (**2016**) [26]; Chinnadurai S, Snyder K, Sathe N, et al. (**2016**) [29]	Population: Kinder mit infantilen Hämangiomen Intervention: Laserbehandlung des IHs Kontrollintervention: Beobachtung, andere Lasermethode oder andere Behandlungsmethode Outcome: Auswirkung auf Größe und Volumen des IHs, Sehkraft, QoL-Endpunkte, Nachteile der Behandlung Fragestellung: Es wurde der Frage nach Wirksamkeit der Laser-behandlung bei Kindern mit IH nachgegangen.	RCTs, prospektive oder retrospektive Kohortenstudien, Fallserien	Quellen: Medline via PubMed, CINAHL, und Embase sowie Recherche in Referenzlisten Suchzeitraum: 1982 bis Juni 2015 Suchstrategie: Kombination von Schlüsselwörtern und Freitextbegriffen für IH (z. B. infantile hemangioma, laser, propranolol); Referenzlisten der eingeschlossenen Studien sowie aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten Einschränkungen: Sprache: Englisch Selektion: 2 Reviewer führten unabhängig voneinander die Datenextraktion sowie Qualitätsbewertung der Einzelstudien durch	=> Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs => Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form für Kohorten-Studien => Harms Risk of Bias Form für Untersuchung der Schäden durch Intervention => Strengh of the evidence (SOE)	narrative Zusammenfassung der Ergebnisse
Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. (**2018**) [4]	Population: Säuglinge und Kinder mit einem oder mehreren IHs auf der Haut Intervention: Alle Behandlungsmethoden, die zur	RCTs, die jegliche Art der Behandlung des IHs untersuchen, alleine oder in Kombination miteinander oder einer Kontrolle durch z. B.	Quellen: Medline via Ovid Embase via Ovid, AMED via Ovid, Cochrane Skin Group, Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL), PsycINFO via Ovid, LILACS	Cochrane Risk of Bias Tool, von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt	GRADE zur Qualitätsbewertung und Hierarchisierung der Outcomes

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informations-synthese
	Therapie des IH eingesetzt werden, alleine oder in Kombination. Kontrollintervention: Placebo, aktive Beobachtung (wait-and-see) oder andere Interventionen, wie systemische Steroide im Vergleich zur Laserbehandlung. Kontrollinterventionen können alleine oder in Kombination vorkommen. Outcome: Rückbildung des Hämangioms, untersucht von einem Kliniker; Anteil der Kinder, deren IH komplett abgeheilt ist oder mit minimalen Residuen; subjektive Einschätzung der Verbesserung, erhoben bei Kindern oder Eltern; unerwünschte Ereignisse; Sekundäre Outcomes: andere Maßnahmen zur Verbesserung des IH (erhoben durch einen Kliniker) (z. B. Größe und Volumen des IH, Rötung) möglichst mittels objektiver Methoden, z. B. Fotos bei jeder Kontrolluntersuchung; Anteil der Eltern, die meinen, dass ihr Kind ein Problem hat; Anteil der Kinder, die meinen, dass sie ein Problem haben; ästhetisches Aussehen, erhoben durch einen Arzt; Notwendigkeit einer chirurgischen Korrektur, erhoben durch einen Arzt	Placebo, aktive Beobachtung oder andere Interventionen	und CINAHL via EBSCO. Außerdem wurde in folgenden Trials Register gesucht: ISRCT, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform und EU Clinical Trials Register Suchzeitraum: bis 22. Februar 2017 Suchstrategie: Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe für infantiles Hämangiom Einschränkungen: Keine Einschränkung der Sprache Selektion: 2 Reviewer extrahierten unabhängig voneinander die Informationen aus den Studien		

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informations-synthese
	Fragestellung: Es wurde der Frage nach Nutzen und Schaden von Behandlungsmethoden bei IH bei Säuglingen und Kindern nachgegangen.				
Yang H, Hu DL, Xuan XX, Chen JJ, et al. (**2020**) [27]	Population: Kinder mit infantilem Hämangiom Intervention: Monotherapie des IHs Kontrollintervention: eine andere Monotherapie, Placebo oder Beobachtung Outcome: Ansprechrate auf die Therapie oder unerwünschte Ereignisse/Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie Fragestellung: Es wurde der Frage nachgegangen, welche Behandlungsmethode am sichersten und geeignetsten zur Behandlung von IH ist.	RCTs	Quellen: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science sowie in klinische Studienregister und einige auf dem Gebiet maßgebliche Zeitschriften wurde durchgeführt. Suchzeitraum: bis August 2019 Suchstrategie: PICOS-Ansatz zur Formulierung der Einschlusskriterien; keine Suchstrategie berichtet Einschränkungen: keine Einschränkungen der Sprache, Publikationsjahr; quasi-RCT, non-RCT oder Beobachtungsstudien ausgeschlossen Selektion: 2 Reviewer führten unabhängig voneinander die Datenextraktion sowie Qualitätsbewertung der Einzelstudien durch	Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs	Bayesian-Netzwerk-Metaanalyse (NMA)

Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) erfüllen

Studie / Publikation	Novoa et al. 2018	Chinnadurai et al. 2016	Yang et al. 2020
Laser versus kontrollierte Beobachtung			
Batta K. 2002 [30]	x	x	x
Kessels JPHM. 2013 [31]	x	x	x

Tabelle 4: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) nicht erfüllen

Studie / Publikation	Novoa et al.2018[a]	Chinnadurai et al. 2016	Yang et al. 2020
Abarzúa-Araya A. 2014 [32]	x	x	
Achauer 1989 [33]		x	
Aly MMD. 2015 [34]	x		
Asilian A. 2015 [35]	x		
Akyüz 2001 [36]		x	
Awadein 2011 [37]		x	
Bauman NM. 2014 [38]	x	x	x
Bertrand 2011 [39]		x	
Chang C. 2001 [40]		x	
Chan H. 2013 [41]	x	x	x
Chambers 2012 [42]		x	
De Graaf 2013 [43]		x	
Ehsani AH. 2014 [44]	x		
Feng 2000 [45]	x		
Fu 2012 [46]	x		
Gong H. 2015 [47]	x		x
Hermans 2011 [48]		x	
Hogeling 2011 [49]	x	x	x
Hoornweg 2014 [50]		x	
Jalil 2006 [51]		x	x
Jin 2011 [52]			x
Jung 1977 [53]	x		
Kim KH. 2017 [54]			x
Kono D. 2006 [55]		x	
Léauté-Labrèze C. 2015 [56]	x	x	x

Studie / Publikation	**Novoa et al.2018[a]**	**Chinnadurai et al. 2016**	**Yang et al. 2020**
Léauté-Labrèze C. 2013 [57]	x	x	x
Li G. 2016[58]	x		
Lu 2016 [59]	x		
Malik MA. 2013 [60]	x	x	x
Abdel Kader 2016 [61]			x
Pandey 2010 [62]		x	
Park et al. 2014 [63]		x	
Perkins 2014 [64]		x	
Pope 2007 [65]	x	x	
Pope 2013[66]		x	
Price 2011 [67]		x	
Qiu 2013 [68]		x	
Raulin C. 2001 [69]		x	
Reddy K. 2013 [70]		x	
Rössler 2012 [71]		x	
Sondhi 2013 [72]		x	
Tan M. 2012 [73]	x		x
Tawfik AA. 2015 [74]	x	x	x
Tay Y. 2012 [75]		x	
Tiwari 2016 [76]	x		
Thayal 2012 [77]		x	
Vlachakis 2004 [78]		x	
Abdel Wahab SM. 2017 [79]			x
Wang 2012 [80]			x
Xu 2006 [81]	x		
Yu 2013 [82]		x	
Zaher H. 2013 [83]	x	x	x
Zaher H. 2016[84]	x		x
Zhang 2013 [85]	x		
Zhong SX. 2015 [86]	x		x
Zhu 2015 [87]	x		

Insgesamt sind die Forschungsfragen der potentiell als Leitreview infrage kommenden systematischen Übersichtsarbeiten in Bezug auf die untersuchten Fragestellungen und Endpunkte unterschiedlich. Es wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die allein die Laserbehandlung des IHs im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung oder Kryotherapie untersuchte. Deshalb wurden aus den

eingeschlossenen Evidenzsynthesen nur die Primärstudien und Ergebnisse extrahiert, die für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung relevant sind.

Insgesamt schlossen die drei Evidenzsynthesen 60 Primärstudien ein. Jedoch erfüllten nur zwei davon die Einschlusskriterien für diese Bewertung (siehe Kapitel 2.1) [30, 31]. Der Fokus der Evidenzsynthese von Chinnadurai et al. [29] lag auf dem Vergleich der verschiedenen Lasersysteme zur Behandlung IH. Die Untersuchung der Effektivität und Wirkung der unterschiedlichen Lasersysteme zur Behandlung IH gehört nicht zur Fragestellung dieser Arbeit. Da die Art des Behandlungslasers jedoch relevant für oder gegen eine Entscheidung der Behandlung des IH sein könnte, wird in der Diskussion darauf eingegangen.

Die für diesen Bericht relevanten Studien von Batta et al. [30] und Kessels et al. [31], die Laserbehandlungen im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung untersuchten, wurden in allen drei Evidenzsynthesen eingeschlossen.

Die relevanten systematischen Übersichtsarbeiten enthielten Studien, die Interventionen untersuchten, die in die vorliegende Evidenzsynthese nicht eingeschlossen werden konnten (siehe Tabelle 4). Die in diesem Bericht ausgeschlossenen Primärstudien untersuchten z. B. die Behandlung IH mit topisch (äußerlich und lokal auf die Haut) aufgetragenen Beta-Blockern wie Timolol im Vergleich zu einem Placebo oder Propranolol im Vergleich zu topisch applizierten Timolol oder einer Laserbehandlung.

Timolol ist ein nicht-selektiver Betablocker, der in Form von Augentropfen zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendrucks Anwendung findet. Dieser Wirkstoff wird zunehmend auch im Sinne des zulassungsüberschreitenden Einsatzes außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (sogenannter Off-Label-Use) zur topischen Behandlung IH eingesetzt. Häufig wurde auch die Effektivität und Sicherheit einer Kombinationstherapie untersucht, bei der Laser- und Propranolol im Vergleich zur alleinigen Propranolol- oder Laserbehandlung verglichen wurden.

Für den vorliegenden Bericht wird nur die Behandlung unkomplizierter IH mit einem Farbstofflaser im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung oder Kryotherapie evaluiert. Die Bewertung erfolgt in Bezug auf die relevanten Kontrolluntersuchungen vor dem Hintergrund des Leistungsumfangs der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.2.1.1 Auswahl eines potentiellen Leitreviews

Es wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Interventionsmaßnahmen zur Behandlung von IH evaluierten. Zwei dieser systematischen Reviews schlossen allgemein alle Behandlungsmaßnahmen zur Therapie IH ein [4, 27], die weitere Übersichtsarbeit fasste gezielt Evidenz von Laserbehandlungen als Therapie zusammen [29].
Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung und Bewertung der Evidenz zur Laserbehandlung IH im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung (wait-and-see). Deshalb wurden nur Studien berücksichtigt, die Laserbehandlungen im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung untersuchten.
Aufgrund der Aktualität und der Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2 Instrument wird das Cochrane-Review von Novoa et al. [4] als Leitreview bestimmt. Das Review stellt das Update der Übersichtsarbeit dar, welches die Grundlage der ersten Bewertung von 2015 war. Die Aktualisierung von Novoa et al. weist eine hohe methodische Qualität auf. Relevante Endpunkte für die zugrunde liegende Fragestellung der vorliegenden Evidenzsynthese werden berichtet.

Die für diesen Bericht relevanten Primärstudien aus dem Leitreview evaluierten Laserbehandlung im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung. Beide Untersuchungen wurden bereits im IGeL-Bericht von 2015 eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Es ist keine neue Evidenz hinzugekommen, die die zugrundeliegende Fragestellung des Berichtes untersucht. Das Leitreview wurde genutzt, um die Recherche sowie Bewertung und Datenextraktion der eingeschlossenen Studien für diesen Bericht zu verwenden.

3.2.1.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Alle relevanten Evidenzsynthesen, die nach Vergleich der Fragestellungen und Studienpools als Leitreview für diesen Bericht in Frage kamen, wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2 Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 abgebildet.

Das AMSTAR 2 Instrument zur Bewertung der Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten beinhaltet kritische Domänen. Die sieben kritischen Domänen sind in Tabelle 5 kursiv und fett unterlegt. Zeigt eine systematische Übersichtsarbeit Einschränkungen in diesen Domänen, so ist die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse zu hinterfragen [25].

Die systematische Übersichtsarbeit von Chinnadurai et al. [29] zeigt eine gute methodische Qualität, ist jedoch aus dem Jahr 2016 und damit weniger aktuell als die beiden anderen Übersichtsarbeiten. Die Evidenzsynthese beinhaltet zwei Studien, die relevant für diese Arbeit sind. Diese wurden jedoch auch in den anderen eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten analysiert, deshalb wird dieses systematische Review nicht als Leitreview ausgewählt und auf die Ergebnisse nicht weiter eingegangen.

Bei dem systematischen Review von Novoa et al. [4] handelt es sich um ein Update eines Cochrane-Reviews. Von Cochrane-Reviews wird grundsätzlich eine hohe methodische Qualität erwartet, da sie nach bestimmten Standards durchgeführt und veröffentlicht werden (Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR)). Trotzdem müssen auch Cochrane-Reviews einer kritischen Bewertung unterzogen werden. Das Review weist keine Mängel in der AMSTAR 2 Bewertung auf. Es wurde eine Metaanalyse mit den Studien durchgeführt, die vergleichbare Interventionen untersucht haben. Für die zusammenfassende Qualitätsbewertung wurde die GRADE-Methodik genutzt. Jedoch wurde dies lediglich für die drei Hauptvergleiche in Form von zusammenfassenden Tabellen dargestellt. Bei den drei Vergleichen, die ausführlich zusammengefasst wurden, handelt es sich um: orales Propranolol vs. Placebo, topisches Timolol vs. Placebo und orales Propranolol vs. topisches Timolol. Die Qualitätsbewertung der Studien zu den hier interessierenden Interventionsvergleichen: Laserbehandlung im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung wurden mit dem Cochrane Risk of Bias-Tool einzeln bewertet und die Studiencharakteristika ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse quantitativ ausgewertet und berichtet.

Die Übersichtsarbeit von Yang et al. [27] weist erhebliche Mängel in der methodischen Qualität auf. Insgesamt wurden vier Domänen nicht erfüllt. Unter anderem wurde keine Suchstrategie mit dazugehörigen Suchbegriffen beschrieben und die ausgeschlossenen Studien nicht angegeben. Aufgrund der qualitativen Mängel wird die Übersichtsarbeit von Yang et al. [27] nicht weiter für diese Evidenzsynthese berücksichtigt.

Tabelle 5: AMSTAR 2 Bewertung der potentiellen Leitreviews

	Studie	**Chinnadurai et al. 2016 [29]**	**Novoa et al. 2018 [4]**	**Yang et al. 2020 [27]**
1.	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2.	***Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?***	**Yes**	**Yes**	**Yes**
3.	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	No
4.	***Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?***	**Yes**	**Yes**	**Partial Yes**
5.	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes
6.	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes
7.	***Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?***	**Yes**	**Yes**	**No**
8.	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes	Yes	Yes
9.	***Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?***	**Yes**	**Yes**	**Yes**
10.	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	Yes	No
11.	***If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?***	**No meta-analysis conducted**	**Yes**	**Yes**
12.	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No meta-analysis conducted	Yes	Yes
13.	***Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?***	**Yes**	**Yes**	**No**
14.	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	Yes

	Studie	Chinnadurai et al. 2016 [29]	Novoa et al. 2018 [4]	Yang et al. 2020 [27]
15.	***If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?***	**No meta-analysis conducted**	**Yes**	**Yes**
16.	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes

3.2.2 Relevante Primärstudien

Es wurden über die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Primärstudien hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant wären.

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Die wichtigsten Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Der primäre Endpunkt des Leitreviews in Bezug auf die Effektivität der Interventionen ist die Rückbildung des IHs. Sicherheit und Akzeptanz der Behandlungsmaßnahmen wurden mittels der primären Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ untersucht. Außerdem wurden weitere Variablen als sekundäre Endpunkte evaluiert, wie das ästhetische Erscheinungsbild, Hautrötung, die Notwendigkeit einer chirurgischen Korrektur nach Behandlung sowie der Anteil der Eltern, die meinten, dass ihr Kind nach der Behandlung weiterhin Einschränkungen habe.

Es konnte kein Unterschied in Bezug auf die komplette Rückbildung des IH zwischen der Farbstofflaserbehandlung im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung identifiziert werden. Jedoch zeigten sich bei der Laserbehandlung signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse, wie Hautatrophie (Gewebeschwund) oder Hypopigmentierung (Aufhellung der Haut). Für die unerwünschten Ereignisse Schmerz und minimale Krustenbildung können, aufgrund der Ungenauigkeit der Ergebnisse, keine klaren Unterschiede festgestellt werden, was anhand der breiten Konfidenzintervalle abzuleiten ist. Gründe dafür können die geringe Ereignisrate und die niedrige Stichprobengröße sein.

Der Rückgang der Rötung der IH trat bei der Behandlung mit dem Farbstofflaser signifikant häufiger auf als bei der kontrollierten Beobachtung. Jedoch liegt eine große Schätzungenauigkeit vor, was anhand des breiten Konfidenzintervalls abzuleiten ist. Es zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Laserbehandlung in Bezug auf das ästhetische Erscheinungsbild im Vergleich zur Beobachtung. Kein wesentlicher Unterschied wurde bei der Befragung der Eltern, ob ihr Kind nach der Behandlung weiterhin durch das Hämangiom verursachte Einschränkungen habe, festgestellt.

Tabelle 6: Ergebnisübersicht des Leitreviews

Endpunkt	**Novoa et al. 2018**
gepulster Farbstofflaser vs. kontrollierter Beobachtung	
Rückbildung des IHs (Clearance)	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 42 % (25/60) vs. 44 % (27/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 0.94 [0.62 to 1.42][1]; n = 121; *p = 0.77*
Ästhetisches Erscheinungsbild: besseres kosmetisches Ergebnis	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 64 % (7/11) vs. 36 % (4/11) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 1.75 [0.71 to 4.31][2]; n = 22; *p = 0.22*
Rückgang der Rötung IH	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 32 % (19/60) vs. 7 % (4/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 4.83 [1.75 to 13.36][1]; n = 121, *p = 0*
Unerwünschte Ereignisse	
Hautatrophie	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 28 % (17/60) vs. 8 % (5/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 3.46 [1.3 to 8.77][1]; n = 121; *p = 0.01*
Hypopigmentierung der Haut	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 45 % (27/60) vs. 15 % (9/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 3.05 [1.57 to 5.93][1]; n = 121; *p = 0*
Schmerz	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 18 % (2/11) vs. 0 % (0/11) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 5 [0.27 to 93.55][2]; n = 22; *p = 0.28*
Minimale Krustenbildung	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 18 % (2/11) vs. 0 % (0/11) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 5 [0.27 to 93.55][2]; n = 22; *p = 0.28*
Angabe der Eltern (Kind hat weiter Einschränkungen durch das IH)	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 18 % (11/60) vs. 15 % (9/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 1.24 [0.5 to 2.78][1]; n = 121; *p = 0.6*
Notwendigkeit einer chirurgischen Korrektur	Interventions- vs. Kontrollgruppe (% (n/N)): 12 % (7/60) vs. 5 % (3/61) Relatives Risiko (RR) (95 % CI): 2.37 [0.64 to 8.75][1]; n = 121; *p = 0.19*

[1] Batta 2002, [2] Kessels 2013

4 Zusammenfassung

4.1 Evidenz zum Nutzen

Die Nutzenendpunkte sind in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt. Der primäre Endpunkt des Leitreviews war die Rückbildung des Hämangioms. Dazu zeigte die Farbstofflaserbehandlung keinen Vorteil gegenüber der Kontrollintervention. In Bezug auf die ästhetischen Aspekte und den Rückgang der Rötung bei den behandelten IH ist eine geringfügige positiven Beeinflussung durch die Farbstofflaserbehandlung zu erkennen. Anhand der Ergebnisse lässt sich jedoch insgesamt kein eindeutiger Vorteil der Farbstofflaserbehandlung gegenüber der kontrollierten Beobachtung ableiten.

Tabelle 7: Übersicht der Nutzennachweise – Nutzen

Komplette Rückbildung des IH	**Rückgang der Rötung IH**	**Ästhetisches Erscheinungsbild**	**Angabe der Eltern (Kind hat weiter Einschränkungen durch das IH)**
gepulster Farbstofflaser im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung			
↔	↑	↔	↔

↑: Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention
↔: weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)
↓: Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

4.2 Evidenz zum Schaden

Bei der Behandlung mit dem Farbstofflaser traten im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf. Signifikante Nachteile der Laserbehandlung sind unerwünschte Ereignisse wie Hypopigmentierungen und Hautatrophie. Schmerzen und Krustenbildung traten ebenfalls nach Laserbehandlungen auf, jedoch sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (Tabelle 8).

Insgesamt betrachtet überwiegen die Nachteile der Laser-Behandlung zur Kontrollintervention, da durch eine Laserbehandlung dauerhafte Schäden zurückbleiben können.

Tabelle 8: Übersicht der Nutzennachweise – Schaden

Hautatrophie	**Hypopigmentierung**	**Schmerz**	**Minimale Krustenbildung**	**chirurgischen Korrektur**
gepulster Farbstofflaser im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung				
↓	↓	↔	↔	↔

↑: Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention
↔: weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)
↓: Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden zwei aktuelle Leitlinien aus Deutschland und den USA identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 9 abgebildet.

Beide Leitlinien empfehlen die Laserbehandlung nur noch bei Residuen durchzuführen. Residuen sind funktionell und/oder ästhetisch unbefriedigende Restzustände von Hämangiomen [10]. Die Behandlung sollte erst nach dem 4. Lebensjahr bzw. nach der Involutionsphase erfolgen. Die orale Gabe des Beta-Blockers Propranolol hat die Laserbehandlung bei komplizierten infantilen Hämangiomen weitestgehend abgelöst. Die Laserbehandlung stellt eine Therapieoption dar, insbesondere im Falle der Ablehnung einer systemischen Therapie, wenn eine Kontraindikation gegenüber Propranolol besteht oder wenn ein Nichtansprechen auf die Therapie vorliegt.

Tabelle 9: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
AWMF, **2020** [10]	Deutschland	Lässt sich ein infantiles Hämangiom durch Anamnese und Klinik eindeutig als unkompliziertes infantiles Hämangiom einordnen, ist keine weitere Diagnostik erforderlich. Therapie der Wahl bei komplizierten infantilen Hämangiomen, ist die systemische Behandlung mit dem Beta-Blocker Propranolol.	Es handelt sich bei der Leitlinie um eine S2k-Leitlnie und damit formal nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie
American Academy of Pediatrics, **2019** [88]	USA	Surgery and/or laser treatment are most useful for the treatment of residual skin changes after involution. They may be used earlier to treat selected IHs. With the advent of β-blocker therapy, surgical and laser approaches are used less frequently. Clinicians may recommend surgery and laser therapy as treatment options in managing selected IHs (grade C, moderate recommendation).	Literatursuche basiert auf AHRQ-Review 2016, Update-Suche wurde durchgeführt bis 2017 Evidenz-Level

6 Diskussion

Das Ziel des vorliegenden Evidenzberichts war die Aktualisierung der IGeL-Bewertung „Laser-Behandlung von Blutschwämmchen beim Säugling“ aus dem Jahr 2015. Im Rahmen der Aktualisierung wurden drei systematische Übersichtsarbeiten [4, 21, 27, 29] identifiziert und die relevanten Ergebnisse für diese Bewertung herangezogen. Es wurden keine zusätzlichen Primärstudien identifiziert.

Mit Hilfe einer Qualitätsbewertung durch das AMSTAR 2 Instrument wurde ein Leitreview ausgewählt [4]. Bei dem Leitreview handelt es sich um ein Cochrane-Review, welches das Update des Leitreviews der ersten Bewertung aus dem Jahr 2015 darstellt [28]. Im Zuge des Updates wurde das Protokoll angepasst. Die Liste der Interventionen zur Behandlung von infantilen Hämangiomen wurde dahingehend erweitert, dass alle Interventionen zur Behandlung von IH eingeschlossen wurden, auch Kombinationstherapien, wie Laserbehandlung in Kombination mit der Anwendung von topischen Propranolol im Vergleich zu Laserbehandlung allein. Die Ergebnisse zu den Laservergleichsstudien wurden ausführlich berichtet, jedoch erfolgte keine Zusammenfassung der Ergebnisse mittels des GRADE-Ansatzes zu diesen Interventionsvergleichen.

In die Auswertung der vorliegenden Bewertung wurden insgesamt zwei randomisierte kontrollierte Studien aus dem Leitreview einbezogen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die Studien stammen aus Großbritannien und den Niederlanden. Diese beiden Studien wurden bereits in der ersten Bewertung aus dem Jahr 2015 berücksichtigt. Es handelt sich um die Studien von Batta et al. [30] und Kessels et al. [31], die die Behandlung unkomplizierter infantiler Hämangiome mit dem Farbstofflaser im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung untersuchten. In beiden Studien wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Laserbehandlung und kontrollierter Beobachtung festgestellt. In Bezug auf einen Nutzen wurde das kosmetische Ergebnis nach Laserbehandlungen nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit vom Expertenpanel tendenziell etwas besser bewertet (7 von 11 Kindern der Interventionsgruppe vs. 4 von 11 in der Kontrollgruppe). Es wurde ein Rückgang der Rötung bei den behandelten IH festgestellt. Unerwünschte Ereignisse traten häufiger nach Laserbehandlungen auf. Beide Studien wiesen methodische Mängel in der verdeckten Zuteilung, in der Verblindung der Teilnehmer und Untersucher und bei der Erhebung der Endpunkte auf, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse herabgesetzt ist. Seit der letzten Bewertung von 2015 sind keine weiteren Studien zu diesen Therapievergleichen hinzugekommen.

Propranolol-Behandlung bei komplizierten infantilen Hämangiomen

Im Jahr 2014 wurde mit dem Beta-Blocker Propranolol eine neue systemische Therapie für die Behandlung von komplizierten proliferativen IH durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen. Im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens wurde entsprechend eine Nutzenbewertung durch das IQWiG gemäß § 35a SGB V durchgeführt [89]. Es wurde ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Propranolol-Therapie bei der nahezu vollständigen Rückbildung der behandelten IH im Vergleich zum Placebo nach 24 Wochen gesehen.

Mit der Zulassung des Wirkstoffs Propranolol steht eine neue Therapieoption für die Behandlung von komplizierten IH zur Verfügung. Die vorliegende aktualisierte Evidenzbewertung beschäftigt sich vorwiegend mit der Laserbehandlung von unkomplizierten IH. Da es aber seit Veröffentlichung der

ersten IGeL-Bewertung die neue Therapieoption mit dem Betablocker Propranolol gibt, soll hier auch auf diese Therapiemöglichkeit eingegangen werden.

Die systemische Behandlung infantiler Hämangiome mit dem Beta-Blocker Propranolol ist bei entsprechend vorliegender medizinischer Indikation eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Anwendungsgebiete, entsprechend der Zulassung, umfassen lebensbedrohende oder funktionsbeeinträchtigende Hämangiome sowie ulzerierte Hämangiome, die Schmerzen verursachen und/oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen ansprechen oder Hämangiome, bei denen die Gefahr von bleibenden Narben oder erheblicher Entstellung besteht. Die Behandlung kann in diesen Fällen zu Lasten der GKV erbracht werden. Ein Therapiebeginn muss zwischen 5 Wochen und 5 Monaten erfolgen [16]. Zur Behandlung ist ein Saft mit 3,75 mg/ml Propranololhydrochlorid als Fertigarzneimittel erhältlich [10].

Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass das Medikament im sogenannten Off-Label-Use in der Praxis eingesetzt wird. Das wäre beispielsweise der Fall, wenn es zur Behandlung eines weniger komplizierten IH eingesetzt wird oder vor bzw. nach einem Alter von 5 Wochen bzw. 5 Monaten. Laut der Fachinformation von Hemangiol 3,75 mg/ml können folgende Nebenwirkungen auftreten, wie Hypoglykämie, Bronchitis, Schlafstörungen sowie Durchfall und Erbrechen. Nebenwirkungen treten laut AWMF-Leitlinie bei ungefähr 30 % der behandelten Kinder auf, sind jedoch in der Regel nur temporär, dosisabhängig und meist harmloser Natur [10].

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurden zwei Studien identifiziert, die die Behandlungsmethoden Nd:YAG Laser mit der systemischen Gabe von Propranolol bei infantilen Hämangiomen verglichen [32, 33]. Die Propranolol-Behandlung zeigte im Vergleich zur Laserbehandlung ein besseres Ansprechen auf die Therapie, allerdings zeigten mehr Probanden in der Laser-Gruppe einen vollständigen Rückgang des IH (Tan 2012). Bei der Laserbehandlung kam es häufiger zu unerwünschten Ereignissen, wie oberflächliche Narbenbildung oder Hyperpigmentierung, die dauerhafte Rückstände hinterlassen können. Insgesamt war die Stichprobengröße in den beschriebenen Primärstudien gering und die Ergebnisse zeigten eine Heterogenität.

Topische Behandlung mit Beta-Blockern

Für den vorliegenden Bericht waren nur Kontrollinterventionen relevant, die nicht selbst eine IGeL sind und grundsätzlich im deutschen Gesundheitssystem erbringbar sind. Im Falle eines unkomplizierten, oberflächlichen Hämangioms ist dies die kontrollierte Beobachtung. Häufig wurden Kombinationstherapien aus Laser und Propranolol-Gabe untersucht oder Propranolol wurde gegen einen anderen, in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassenen, Beta-Blocker getestet oder verschiedene Beta-Blocker wurden in topischer Applikationsform angewendet, was ebenfalls nicht der hier geltenden Zulassung entspricht.

Die topische Therapie mit Beta-Blockern zur Behandlung IH scheint zunehmend in der Praxis Anwendung zu finden. Jedoch sind topische Anwendungen der Beta-Blocker Propranolol und Timolol zur Behandlung IH durch die Arzneimittelbehörden aktuell (Stand Januar 2022) nicht zugelassen und erfolgen deshalb im Sinne eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauches, eines sogenannten „Off-Label-Use“. Eine Leitlinienempfehlung weist darauf hin, dass neben der fehlenden Zulassung die unsichere Wirksamkeit sowie fehlende pharmakologische Daten gegen die Anwendung sprechen. Für Timolol wurde eine transkutane Resorption nachgewiesen, durch die es zu unerwarteten systemischen

Nebenwirkungen kommen kann. Insbesondere sollte bei IH in Schleimhautnähe und ulzerierenden Tumoren Vorsicht geboten sein. Bei entsprechender Indikation ist die kontrollierte orale Propranolol-Gabe daher die sicherere Alternative [10]. Da sich die Studienlage zur topischen Anwendung von Beta-Blockern als Therapie von IH zunehmend vergrößert, ist es möglich, dass es in nächster Zeit zu Veränderungen der Therapieempfehlungen kommen kann [90].

7 Fazit

Die aktuelle Evidenzrecherche konnte keine neuen Erkenntnisse zur Farbstofflasertherapie im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung identifizieren. Somit bleiben die Ergebnisse und die Einschätzung der IGeL-Bewertung von 2015 bestehen. Ergänzend wurde eine neue Behandlungsmethode mit dem Beta-Blocker Propranolol identifiziert. Diese wird jedoch nur bei komplizierten und schwerwiegenden IH eingesetzt und ist bei vorliegender medizinischer Indikation, im Sinne des bestimmungsgemäßen Gebrauches, eine GKV-Leistung.
Insgesamt ist wenig Evidenz zu der hier behandelten IGeL verfügbar. Laserbehandlungen werden weiterhin als IGeL angeboten, sind aber laut Leitlinien vorrangig zur ästhetischen oder kosmetischen Korrektur von Residuen abgeheilter IH zu empfehlen. Es wurden keine neuen Studien zur Laserbehandlung unkomplizierter IH im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung identifiziert. Die Grundlage dieser Bewertung bilden die beiden bereits in der vorangegangenen Bewertung eingeschlossenen Studien von Batta et al. [30] und Kessels et al. [31]. Beide Studien zeigen Mängel in der methodischen Qualität. Die Ergebnisse der Studien zeigen lediglich einen möglichen Rückgang der Rötung als Vorteil der Farbstofflasertherapie gegenüber der kontrollierten Beobachtung. Nach einer Farbstofflaserbehandlung können unerwünschte Ereignisse auftreten und unter Umständen dauerhaft bestehen, weshalb die Farbstofflaserbehandlung im Vergleich zur kontrollierten Beobachtung als tendenziell negativ bewertet wird.

Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen Komplette Rückbildung des IH ↔ Elternbewertung: Kind hat Problem ↔ Ästhetisches Erscheinungsbild ↔	**Hinweise auf Nutzen** Rückgang der Rötung ↑*	**Belege für Nutzen**
Keine Hinweise auf Schaden Schmerz ↔ Minimale Krustenbildung ↔ chirurgischen Korrektur ↔	*Unklar*	*tendenziell positiv*	*positiv*
Hinweise auf Schaden	*tendenziell negativ*	*unklar*	*tendenziell positiv*
Belege für Schaden'# Hautatrophie ↓ Hypopigmentierung ↓	*Negativ*	*tendenziell negativ*	*unklar*

* unterliegt Schätzungenauigkeit wegen breitem Konfidenzintervall

Insgesamt bewerten wir die IGeL „*Laserbehandlung beim infantilen Hämangiom*“ als „*tendenziell negativ*“.

8 Literaturverzeichnis

[1] Anderson, K.R., Schoch, J.J., Lohse, C.M., Hand, J.L., Davis, D.M., et al. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. J Am Acad Dermatol, 2016; 74 (1): 120-126

[2] Chiller, K.G., Passaro, D., Frieden, I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. Arch Dermatol, 2002; 138 (12): 1567-1576

[3] Dickison, P., Christou, E., Wargon, O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. Pediatr Dermatol, 2011; 28 (6): 663-669

[4] Novoa, M., Baselga, E., Beltran, S., Giraldo, L., Shahbaz, A., et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev, 2018; 4: CD006545

[5] Volc-Platzer, B. Infantile Hämangiome. hautnah, 2021; 20 (2): 86-91

[6] Strumila, A., Dagilytė, R.V., Beiša, V. Recommendations and a guideline for referral of infantile haemangioma to tertiary centres. Acta Med Litu, 2018; 25 (1): 38-44

[7] Leung, A.K.C., Lam, J.M., Leong, K.F., Hon, K.L. Infantile Hemangioma: An Updated Review. Curr Pediatr Rev, 2021; 17 (1): 55-69

[8] Finn, M.C., Glowacki, J., Mulliken, J.B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. J Pediatr Surg, 1983; 18 (6): 894-900

[9] Mulliken, J.B., Glowacki, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg, 1982; 69 (3): 412-422

[10] Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, et al. Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. 2020. AWMF-Register Nr. 006/100.

[11] Pleimes, M. Infantile Hämangiome. Akt Dermatol, 2016; 42: 406-413

[12] Hohenleutner, U., Landthaler, M., Hamm, H., Sebastian, G. Hemangiomas of infancy and childhood. J Dtsch Dermatol Ges, 2007; 5 (4): 334-338

[13] Higuera, S., Gordley, K., Metry, D.W., Stal, S. Management of hemangiomas and pediatric vascular malformations. J Craniofac Surg, 2006; 17 (4): 783-789

[14] Poetke, M., Philipp, C., Berlien, H.P. Die Behandlung von Hämangiomen im Säuglings- und Kindesalter mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser. Hautarzt, 2001; 52 (2): 120-127

[15] Lieb, W., von Scheven, A. Hämangiome im Lidbereich. Ophthalmologe, 2001; 98 (12): 1209-1223

[16] European Medicines Agency. Hemangiol propranolol. 2014. Amsterdam: EMEA; letzter Zugriff: 15.02.2022. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangiol

[17] Krause, H., Haß, H.J., Kroker, S., Meyer, F., Halloul, Z., et al. Überblick der Therapiemöglichkeiten im Management von Säuglingshämangiomen. Zentralbl Chir, 2012; 137 (5): 446-452

[18] Greve, B., Raulin, C. Laser- und Lichttherapie von vaskulären Hautveränderungen. Hautarzt, 2006; 57 (6): 537-548

[19] Grantzow, R., Reinhardt, D. Differenzialtherapie von Hämangiomen. Monatsschr Kinderheilkd, 2004; 152 (1): 38-41

[20] Poetke, M., Philipp, C., Berlien, H.P. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas. Arch Dermatol, 2000; 136 (5): 628-632

[21] Fei, Q., Lin, Y., Chen, X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine, 2020; 26: 100506

[22] Raulin, C., Karsai, S. Lasertherapie der Haut. (Hrsg.), Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2013

[23] Poetke, M., Urban, P., Philipp, C., Berlien, H.P. Laserbehandlung bei Hämangiomen. Monatsschr Kinderheilkd, 2004; 152 (1): 7-15

[24] n.n. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). 2020. letzter Zugriff: 27.10.2021. http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm

[25] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, 2017; 358: j4008

[26] Chinnadurai, S., Sathe, N.A., Surawicz, T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. Lasers Surg Med, 2016; 48 (3): 221-233

[27] Yang, H., Hu, D.L., Xuan, X.X., Chen, J.J., Xu, S., et al. The efficacy and safety of treatments for infantile hemangiomas: a Bayesian network meta-analysis. Int J Dermatol, 2020; 59 (11): 1320-1331

[28] Leonardi-Bee, J., Batta, K., O'Brien, C., Bath-Hextall, F.J. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. Cochrane Database Syst Rev, 2011; 5: CD006545

[29] Chinnadurai, S., Snyder, K., Sathe, N., Fonnesbeck, C., Morad, A., et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. 2016. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Comparative Effectiveness Review Number 168

[30] Batta, K., Goodyear, H.M., Moss, C., Williams, H.C., Hiller, L., et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. Lancet, 2002; 360 (9332): 521-527

[31] Kessels, J.P., Hamers, E.T., Ostertag, J.U. Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. Dermatol Surg, 2013; 39 (3 Pt 1): 414-421

[32] Ábarzúa-Araya, A., Navarrete-Dechent, C.P., Heusser, F., Retamal, J., Zegpi-Trueba, M.S. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. J Am Acad Dermatol, 2014; 70 (6): 1045-1049

[33] Achauer, B.M., Vander Kam, V.M. Capillary hemangioma (strawberry mark) of infancy: comparison of argon and Nd:YAG laser treatment. Plast Reconstr Surg, 1989; 84 (1): 60-70

[34] Aly, M.M., Hamza, A.F., Abdel Kader, H.M., Saafan, H.A., Ghazy, M.S., et al. Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. Eur J Pediatr, 2015; 174 (11): 1503-1509

[35] Asilian, A., Mokhtari, F., Kamali, A.S., Abtahi-Naeini, B., Nilforoushzadeh, M.A., et al. Pulsed dye laser and topical timolol gel versus pulse dye laser in treatment of infantile hemangioma: A double-blind randomized controlled trial. Adv Biomed Res, 2015; 4: 257

[36] Akyüz, C., Yariş, N., Kutluk, M.T., Büyükpamukçu, M. Management of cutaneous hemangiomas: a retrospective analysis of 1109 cases and comparison of conventional dose prednisolone with high-dose methylprednisolone therapy. Pediatr Hematol Oncol, 2001; 18 (1): 47-55

[37] Awadein, A., Fakhry, M.A. Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. Clin Ophthalmol, 2011; 5: 1135-1140

[38] Bauman, N.M., McCarter, R.J., Guzzetta, P.C., Shin, J.J., Oh, A.K., et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014; 140 (4): 323-330

[39] Bertrand, J., McCuaig, C., Dubois, J., Hatami, A., Ondrejchak, S., et al. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. Pediatr Dermatol, 2011; 28 (6): 649-654

[40] Chang, C.J., Kelly, K.M., Nelson, J.S. Cryogen spray cooling and pulsed dye laser treatment of cutaneous hemangiomas. Ann Plast Surg, 2001; 46 (6): 577-583

[41] Chan, H., McKay, C., Adams, S., Wargon, O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. Pediatrics, 2013; 131 (6): e1739-e1747

[42] Chambers, C.B., Katowitz, W.R., Katowitz, J.A., Binenbaum, G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2012; 28 (2): 103-106

[43] de Graaf, M., Raphael, M.F., Breugem, C.C., Knol, M.J., Bruijnzeel-Koomen, C.A., et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013; 66 (12): 1732-1740

[44] Ehsani, A.H., Noormohammadpoor, P., Abdolreza, M., Balighi, K., Arianian, Z., et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. Arch Iran Med, 2014; 17 (10): 657-660

[45] Feng, L.L., Wang, X.J., Sun, L.Q., Zhang, Z.R., Ma, C.H. Clinical observation on efficacy of methylthionine chloride in the treatment of hemangiomas in children. Chin J Dermatol, 2000; 33 (4): 284

[46] Fu, S.Z., Wang, B., Huang, H.P., Huang, L.L. Clinical study on hemangiomas treatment with high-intensity focused ultrasound (60 cases). Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi, 2012; 28 (4): 252-255

[47] Gong, H., Xu, D.P., Li, Y.X., Cheng, C., Li, G., et al. Evaluation of the efficacy and safety of propranolol, timolol maleate, and the combination of the two, in the treatment of superficial infantile haemangiomas. Br J Oral Maxillofac Surg, 2015; 53 (9): 836-840

[48] Hermans, D.J., van Beynum, I.M., Schultze Kool, L.J., van de Kerkhof, P.C., Wijnen, M.H., et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. J Am Acad Dermatol, 2011; 64 (5): 833-838

[49] Hogeling, M., Adams, S., Wargon, O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics, 2011; 128 (2): e259-e266

[50] Hoornweg, M.J., Saeed, P., Tanck, M.W., Hage, J.J., Coumou, A.D., et al. Comparison of intralesional corticosteroid and propranolol treatment of periorbital infantile hemangiomas: an outcome study of 61 cases. Eur J Ophthalmol, 2014; 24 (6): 940-947

[51] Jalil, S., Akhtar, J., Ahmed, S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. J Coll Physicians Surg Pak, 2006; 16 (10): 662-665

[52] Jin, Y.B., Lin, X.X., Ye, X.X., Chen, H., Ma, G., et al. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi, 2011; 27 (3): 170-173

[53] Jung, E.G. Die Strahlentherapie der Hämangiome. Dermatologica, 1976; 153 (2): 86-87

[54] Kim, K.H., Choi, T.H., Choi, Y., Park, Y.W., Hong, K.Y., et al. Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol, 2017; 153 (6): 529-536

[55] Kono, T., Sakurai, H., Groff, W.F., Chan, H.H., Takeuchi, M., et al. Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long-pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas. Lasers Surg Med, 2006; 38 (2): 112-115

[56] Léauté-Labrèze, C., Hoeger, P., Mazereeuw-Hautier, J., Guibaud, L., Baselga, E., et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med, 2015; 372 (8): 735-746

[57] Léauté-Labrèze, C., Dumas de la Roque, E., Nacka, F., Abouelfath, A., Grenier, N., et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age. Br J Dermatol, 2013; 169 (1): 181-183

[58] Li, G., Xu, D.P., Tong, S., Xue, L., Sun, N.N., et al. Oral Propranolol With Topical Timolol Maleate Therapy for Mixed Infantile Hemangiomas in Oral and Maxillofacial Regions. J Craniofac Surg, 2016; 27 (1): 56-60

[59] Lu, J., Kuang, X., Zhao, J., Xiang, Y., Huang, J., et al. Concurrent versus sequential combination of propranolol and dual-wavelength laser (585 nm and 1064 nm) to treat complicated infantile hemangiomas. Int J Clin Exp Med, 2016; 9 (8): 16132-16138

[60] Malik, M.A., Menon, P., Rao, K.L., Samujh, R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. J Pediatr Surg, 2013; 48 (12): 2453-2459

[61] Abdel Kader, M., Fawzy, A.M. β-Blocker versus triamacinolone acetate in the treatment of infantile periocular hemangioma. Egyptian Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2016; 22 (2): 42-49

[62] Pandey, A., Gangopadhyay, A.N., Sharma, S.P., Kumar, V., Gupta, D.K., et al. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. Skinmed, 2010; 8 (1): 9-11

[63] Park, K.H., Jang, Y.H., Chung, H.Y., Lee, W.J., Kim, D.W., et al. Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma; it's effectiveness and/or adjunctive pulsed dye laser - single center experience of 102 cases in Korea. J Dermatolog Treat, 2015; 26 (4): 389-391

[64] Perkins, J.A., Chen, B.S., Saltzman, B., Manning, S.C., Parikh, S.R. Propranolol therapy for reducing the number of nasal infantile hemangioma invasive procedures. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014; 140 (3): 220-227

[65] Pope, E., Krafchik, B.R., Macarthur, C., Stempak, D., Stephens, D., et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. Pediatrics, 2007; 119 (6): e1239-e1247

[66] Pope, E., Chakkittakandiyil, A., Lara-Corrales, I., Maki, E., Weinstein, M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. Br J Dermatol, 2013; 168 (1): 222-224

[67] Price, C.J., Lattouf, C., Baum, B., McLeod, M., Schachner, L.A., et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. Arch Dermatol, 2011; 147 (12): 1371-1376

[68] Qiu, Y., Ma, G., Yang, J., Hu, X., Chen, H., et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. Clin Exp Dermatol, 2013; 38 (8): 845-850

[69] Raulin, C., Greve, B. Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585 nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532 nm) lasers. Lasers Surg Med, 2001; 28 (1): 40-43

[70] Reddy, K.K., Blei, F., Brauer, J.A., Waner, M., Anolik, R., et al. Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser. Dermatol Surg, 2013; 39 (6): 923-933

[71] Rössler, J., Schill, T., Bähr, A., Truckenmüller, W., Noellke, P., et al. Propranolol for proliferating infantile haemangioma is superior to corticosteroid therapy--a retrospective, single centre study. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012; 26 (9): 1173-1175

[72] Sondhi, V., Patnaik, S.K. Propranolol for infantile hemangioma (PINCH): an open-label trial to assess the efficacy of propranolol for treating infantile hemangiomas and for determining the decline in heart rate to predict response to propranolol. J Pediatr Hematol Oncol, 2013; 35 (7): 493-499

[73] Tan, M., Duan, B., Zhou, C.M., Gong, H. The therapeutic effect of propranolol with 1064 nm Nd: YAG laser on proliferating hemangioma in body surface. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi, 2012; 28 (3): 164-168

[74] Tawfik, A.A., Alsharnoubi, J. Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: a comparative study. Pediatr Dermatol, 2015; 32 (3): 369-376

[75] Tay, Y.K., Tan, S.K. Treatment of infantile hemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population. Lasers Surg Med, 2012; 44 (2): 93-96

[76] Tiwari, P., Pandey, V., Gangopadhyay, A.N., Sharma, S.P., Gupta, D.K. Role of propranolol in ulcerated haemangioma of head and neck: a prospective comparative study. Oral Maxillofac Surg, 2016; 20 (1): 73-77

[77] Thayal, P.K., Bhandari, P.S., Sarin, Y.K. Comparison of efficacy of intralesional bleomycin and oral propanolol in management of hemangiomas. Plast Reconstr Surg, 2012; 129 (4): 733e-735e

[78] Vlachakis, I., Arbiros, I., Velaoras, K., Charissis, K. Different Modes Cooling the Epidermis with Ice during Nd:YAG Laser Treatment of Hemangiomas in Children. Med Laser Appl, 2004; 19: 19-23

[79] Abdel Wahab, S.M., Almetaher, H.A., Fayad, H., Elhalaby, E.A. Oral versus topical propranolol for management of superficial infantile hemangiomas: a comparative study. Annals of Pediatric Surgery, 2017; 13: 1-7

[80] Wang, Y. Effectiveness of 0.5% Solution of Topical Timolol Maleate for Infantile Hemangiomas Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2012; 4: 208-212

[81] Xu, W.L. The research of pingyangmycin emulsion on proliferation of tumor cell apoptosis in capillary hemangiomas. 2003. Shijiazhuang, Hebei, China: Hebei Medical University, Dissertation (Chinese).

[82] Yu, L., Li, S., Su, B., Liu, Z., Fang, J., et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. Exp Ther Med, 2013; 6 (2): 388-390

[83] Zaher, H., Rasheed, H., Esmat, S., Hegazy, R.A., Gawdat, H.I., et al. Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. Eur J Dermatol, 2013; 23 (5): 646-652

[84] Zaher, H., Rasheed, H., El-Komy, M.M., Hegazy, R.A., Gawdat, H.I., et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol, 2016; 74 (3): 499-505

[85] Zhang, L., Mai, H.M., Zheng, J., Zheng, J.W., Chen, Z.G., et al. Preliminary study on plasma RPN concentration of patients with infantile hemangioma treated with propranolol. Int J Clin Exp Med, 2013; 6 (5): 342-345

[86] Zhong, S., Tao, Y., Zhou, J., Yao, L., Uu, Y., et al. Evaluation on efficacy of low dose propranolol combined with 1 064 nm Nd: YAG laser on mixed and deeper infantile hemangioma. Journal of jilin university medicine edition, 2015; 41 (5): 1032-1035

[87] Zhu, H.J., Liu, Q., Deng, X.L., Guan, Y.X. Efficacy of low-dose (90)Sr-(90)Y therapy combined with topical application of 0.5% timolol maleate solution for the treatment of superficial infantile hemangiomas. Exp Ther Med, 2015; 10 (3): 1013-1018

[88] Krowchuk, D.P., Frieden, I.J., Mancini, A.J., Darrow, D.H., Blei, F., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics, 2019; 143 (1): e20183475

[89] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Propranolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Köln: IQWIG; IQWiG-Berichte – Nr. 260.

[90] Wang, X., Feng, W., Zhao, X., Liu, Z., Dong, L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology, 2021; 237 (3): 433-443

Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Intervention entspricht nicht Einschlusskriterien

Chen, X., Guo, Y., Wang, P., Qiu, F., Sun, Y., et al. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. Pediatr Surg Int, 2020; 36 (10): 1135-1147

Ehsani, A.H., Noormohammadpoor, P., Abdolreza, M., Balighi, K., Arianian, Z., et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. Arch Iran Med, 2014; 17 (10): 657-660

Zheng, L., Li, Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. Arch Dermatol Res, 2018; 310 (4): 261-269

Kontrollintervention entspricht nicht Einschlusskriterien

Liu, X., Qu, X., Zheng, J., Zhang, L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. PLoS ONE, 2015; 10 (9): e0138100

älter als 5 Jahre

Lou, Y., Peng, W.J., Cao, Y., Cao, D.S., Xie, J., et al. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. Br J Clin Pharmacol, 2014; 78 (1): 44-57

Shen, L., Zhou, G., Zhao, J., Li, P., Xu, Q., et al. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. Q J Med, 2015; 108: 473-480

ausführlicher AHRQ-Bericht, woraus SR eingeschlossen wurde

Chinnadurai, S., Snyder, K., Sathe, N., Fonnesbeck, C., Morad, A., et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. 2016. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Comparative Effectiveness Review Number 168

indirekte Evidenz aus Netzwerkmetaanalyse

Fei, Q., Lin, Y., Chen, X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine, 2020; 26: 100506

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche in INAHTA-HTA-Datenbank

Datum	26.10.21
Datenbank	HTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	4

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"Hemangioma"[mh]	9
2	hemangioma OR haemangioma	5
3	"Telangiectasis"[mh]	1
4	telangiectas*	9
5	capillary nevi OR capillary naevi OR capillary nevus OR capillary naevus	14
6	strawberry nevi OR strawberry naevi OR strawberry nevus OR strawberry naevus	4
7	strawberry birthmark* OR capillary birthmark* OR vascular birthmark*	233
8	#7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	252
9	child* OR infant* OR newborn*	1468
10	#9 AND #8 / ab 2016	4

Recherche in PubMed

Datum	26.10.21
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	184

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	hemangioma[mesh:noexp]	21,473
2	hemangioma*[tiab] OR haemangioma*[tiab]	24,720
3	telangiectasis[mesh:noexp]	3,990
4	telangiectas*[tiab]	14,838
5	capillary nevi[tw] OR capillary naevi[tw] OR capillary nevus[tw] OR capillary naevus[tw]	23
6	strawberry nevi[tw] OR strawberry naevi[tw] OR strawberry nevus[tw] OR strawberry naevus[tw]	30
7	strawberry birthmark*[tw] OR capillary birthmark*[tw] OR vascular birthmark*[tw]	154
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	50,206
9	child*[tw] OR infant*[tw] OR newborn*[tw]	3,263,344
10	#8 AND #9	14132
11	randomized controlled trial[pt]	549,311
12	controlled clinical trial[pt]	638,913
13	clinical trials as topic[mesh:noexp]	197,870
14	random*[tiab]	1,265,542
15	placebo[tiab]	228,839
16	trial[ti]	249,699
17	study[ti]	1,517,179
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3,042,303
19	**((#10 AND #18) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2017"[Date - Publication] : "2021"[Date - Publication]))**	157
20	((#10 AND systematic[sb]) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2016"[Date - Publication] : "2021"[Date - Publication]))	27

Suchschritt 18: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing** (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 [updated 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019) und PubMed)

Recherche in Cochrane

Datum	26.10.21
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	73

Suchstrategie

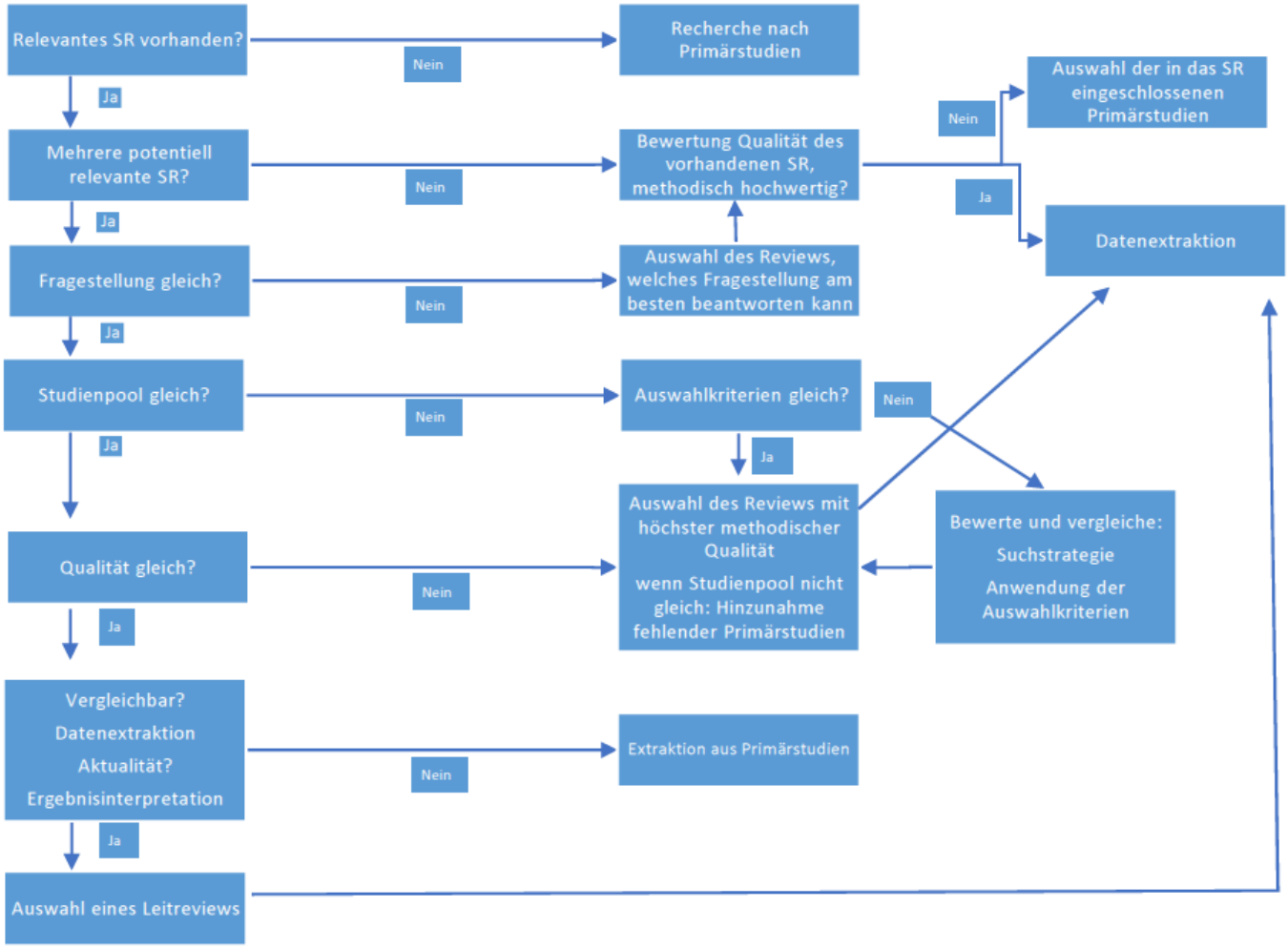
Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Hemangioma] this term only	128
2	hemangioma* OR haemangioma*:ti,ab	483
3	MeSH descriptor: [Telangiectasis] this term only	148
4	telangiectas*:ti,ab	663
5	capillary nevi OR capillary naevi OR capillary nevus OR capillary naevus	10
6	strawberry nevi OR strawberry naevi OR strawberry nevus OR strawberry naevus	6
7	strawberry birthmark* OR capillary birthmark* OR vascular birthmark*	12
8	{or #1-#7}	1175
9	child* OR infant* OR newborn*	218000
10	#8 AND #9	295
11	pubmed:an	730173
12	#10 NOT #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Oct 2021, in Cochrane Reviews	11
13	#10 NOT #11 with Publication Year from 2017 to 2021, in Trials	69

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10 of 12, October 2021
Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 10 of 12, October 2021

Recherche in Epistemonikos

Datum	26.10.21
Datenbank(en)	Epistemonikos (https://www.epistemonikos.org/de/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	5

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(hemangioma* OR haemangioma* OR telangiectas* OR capillary nevi OR capillary naevi OR capillary nevus OR capillary naevus OR strawberry nevi OR strawberry naevi OR strawberry nevus OR strawberry naevus OR strawberry birthmark* OR capillary birthmark* OR vascular birthmark*) OR abstract:(hemangioma* OR haemangioma* OR telangiectas* OR capillary nevi OR capillary naevi OR capillary nevus OR capillary naevus OR strawberry nevi OR strawberry naevi OR strawberry nevus OR strawberry naevus OR strawberry birthmark* OR capillary birthmark* OR vascular birthmark*)) AND (title:(child* OR infant* OR newborn*) OR abstract:(child* OR infant* OR newborn*))	7

Anhang 3: Auswahl Leitreview