

FARMAKOTERAPIJA DOJENAČKIH HEMANGIOMA

ARNES REŠIĆ, NIVES PUSTIŠEK*

Dojenački hemangiomi su najčešći benigni tumori u dojenčadi, koje karakterizira brzi rast u prvoj godini života (faza proliferacije), a potom usporavanje rasta u fazi regresije do involucije u dobi 7-10 godina (involutivna faza). Patogeneza hemangioma još uvijek nije poznata. Prema zahvaćanju kože klasificiraju se u površinske, duboke ili miješane, a prema anatomskoj lokalizaciji na lokalizirane, segmentalne, nedeterminirane i multifokalne. Uzimajući u obzir prirodni tijek bolesti i benignu narav promjena, više od 80% svih slučajeva ne zahtjeva terapijsku intervenciju. Liječenje je neophodno u dojenačkih hemangioma s lokalnim komplikacijama, u stanjima kad zahvaćaju vitalne strukture uzrokujući funkcionalne poteškoće, te čine veliki estetski problem i nagrđivanje. Neselektivni β -blokator, propranolol, učinkovit je, dobro podnošljiv i siguran lijek u liječenju kompliciranih dojenačkih hemangioma.

Deskriptori: DOJENAČKI HEMANGIOMI, PROPRANOLOL

Uvod

Hemangiomi su dobroćudni tumori građeni od hiperplastičnog vaskularnog endotela, nepoznate etiologije. Najčešći su benigni tumori dojenčadi s incidencijom i do 10% u populaciji dojenačke dobi (1). Nedavne američke publikacije izvješćuju o incidenciji oko 4,5% (2). Iako su benigni, više od 50% ih se nalazi u području lica i vrata gdje svojim rastom i masom pokazuju pravi tumorski karakter. Najčešće su solitarni, dobro ograničeni, ali mogu zahvaćati i veća područja ili biti multipli. Učestaliji su među djecom bijelaca, a najmanje četiri puta češće se javljaju kod ženske djece. Također su učestaliji kod prematurusa, u novorođenčadi sa malom porođnom težinom te u majki čija je trudnoća komplicirana placentalnim anomalijama (3). Karakterizira ih ubrzani rast u fazi proliferacije (hiperplazija i hipertrofija)

tijekom dojenačke dobi, i usporavanje rasta u fazi regresije u dobi od 2. do 7. godine života djeteta do involucije, ali to ne znači uvijek i nužno nestajanje. Involuciju obilježava gubitak biološke aktivnosti uz promjenu strukture tkiva (fibrozno - masna). Stupanj i širina involucije hemangioma znatno varira između pogođene djece i teško ga je predvidjeti (4). Većina hemangioma ne zahtijeva aktivno liječenje, najčešće je dovoljno "aktivno praćenje". Procjenjuje se da je terapijski postupak za hemangiome u dojenačkoj dobi potreban u 10 do 20% slučajeva (5). Ovisno o lokalizaciji u proliferativnoj fazi veličina tumora može poprimiti velike dimenzije, zahvaćati vitalne strukture uzrokujući funkcionalne poteškoće, ugrožavajući vid, disanje, onemogućavati hranjenje, te činiti veliki estetski problem i nagrđivanje.

Najčešća komplikacija je ulceracija koja se javlja s incidencijom oko 16% (5). Involucija često nije praćena pojavom normalne kože te oko polovina djece s hemangiomom ima trajne posljedice kao što su ožiljci, atrofija, teleangiektazije, diskoloracija ili suvišak kože. Hemangiomi smješteni lumbosakralno mogu biti udruženi sa spinalnim disrafizmom

ili drugim udruženim kongenitalnim anomalijama (PELVIS - perineal hemangioma, external genital malformations, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, and skin tag). Rjeđe, hemangiomi mogu biti udruženi s anomalijama CNS-a i drugih organa, kao što je PHACE(S) (sindrom-posterior fossa abnormalities, hemangioma, arterial/aortic anomalies, cardiac anomalies, eye abnormalities and sternum/supraumbilical raphe) (6). Stoga je pri kliničkoj procjeni važno uzeti u obzir sve ove spoznaje te u indiciranim slučajevima učiniti kompletnu obradu i odlučiti se za ispravan terapijski postupak.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Ne postoji univerzalno prihvaćena laboratorijska metoda koja bi služila za potvrdu dijagnoze i donošenje odluke o načinu liječenja dojenačkih hemangioma. Kad je terapijski postupak nužan, procjena se čini individualno na temelju dobi pacijenta, faze rasta hemangioma, lokalizacije hemangioma, veličine, zahvaćanja vitalnih struktura i komplikacija.

*Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prim. Arnes Rešić, dr. med., spec. pedijatar
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: arensic@yahoo.com

Terapija dojenačkih hemangioma

Obzirom da većina hemangioma ima tendenciju spontane reregresije, liječenje se provodi samo za komplicirane slučajeve (10-15% svih hemangioma). Prema smjernicama za liječenje hemangioma u dojenčadi, glavni ciljevi su zaustavljanje nekontroliranog rasta i zahvaćanje vitalnih struktura, kako bi se spriječilo trajno estetsko nagrađivanje koje će ostaviti zaostale promjene na koži i nakon involucije, smanjenje psihosocijalnog stresa i za pacijenta i obitelj, sprječavanje i liječenje ulceracija, smanjenje ožiljaka i boli, i izbjegavanje agresivnih postupaka za liječenje onih dojenačkih hemangioma koji imaju dobru prognozu i bez terapije (7). Najčešće je liječenje kombinirano, konzervativno farmakoterapijom i kirurškim postupcima: podvezivanjem, ekscizijom, elektrokoagulacijom, laser kirurgijom. Cilj primjene lijekova je zaustavljanje proliferacije i smanjenje tumorske mase, s krajnjim rezultatom smanjenja rasta hemangioma i u pojedinim slučajevima omogućavanja kirurškog zahvata ukoliko primjena lijekova nije dovoljna.

Kad je terapijski postupak nužan, procjena se čini individualno na temelju dobi pacijenta, faze rasta hemangioma, lokalizacije hemangioma, veličine, zahvaćanja vitalnih struktura i komplikacija. Kriteriji za liječenje dojenačkih hemangioma definirani su 1997. god. od strane Frieden i sur., uključuju:

- životno ugrožavajuće hemangiome i one koji zahvaćaju vitalne funkcije (zatvaranje dišnog puta, oka, hemangiomi u jetri s komplikacijama u smislu koagulopatije);
- u pojedinim anatomskim lokalizacijama gdje često ostavljaju trajne ožiljke ili deformacije, posebice nos, usne, uši, i glabelarno područje;
- veliki dojenački hemangiomi lica, posebno oni s istaknutom dermalnom komponentom (veća vjerojatnost da će nastati stalni ožiljci);
- manji hemangiomi u izloženim mjestima, kao što su lice i ruke, mogu se uzeti u obzir za liječenje;

- ulceracija;
- hemangiomi na peteljci (veća vjerojatnost značajnijeg vezivno-masnog tkiva, nakon involucije) (7).

Svi gore navedeni modaliteti liječenja korišteni su u praksi, ali propranolol ima najbolje rezultate u smislu učinkovitosti i sigurnosti. Iz tog razloga, propranolol je vrlo brzo usvojen za liječenje hemangioma kod djece. Zamijenio je već spomenute kortikosteroide i imunomodulatore, a danas se smatra terapijom prvog izbora za liječenje dojenačkih hemangioma (8).

PROPRANOLOL

Propranolol je beta blokator kojeg karakteriziraju nedostatak kardioselektivne aktivnosti u blokadi beta-1 adrenergičkih receptora, antiaritmički učinak, nepostojanje djelomične aktivnosti agonista (ili intrinzične simpatomimetičke aktivnosti). U odraslih se propranolol koristi dugi niz godina u liječenju: arterijske hipertenzije, aritmija, koronarne bolesti, liječenju akutnog infarkta miokarda, sekundarne prevencije nakon akutnog infarkta miokarda, angine pectoris, srčane insuficijencije, esencijalnog tremora, profilaksi napadaja migrene i brojnim drugim indikacijama.

Od 2008. god., nakon izvješća autora iz Francuske (Léauté-Labrèze C i sur.), propranolol se koristi "off label" u liječenju kompliciranih dojenačkih hemangioma (9). Unatoč činjenici da se radi o "off label" primjeni i da se koristio u formulaciji koja nije prilagođena pedijatrijskoj populaciji, nakon brojnih literarnih objava koja su dokazivala njegovu učinkovitost, postao je prva linija konzervativnog liječenja dojenačkih hemangioma u proliferativnoj fazi rasta. U travnju 2014. god. u EU je registrirana peroralna suspenzija propranolol hidroklorida pod nazivom Hemangiol®, ATK C07AA05, nositelja odobrenja Pierre Fabre Dermatologie, u indikaciji liječenja dojenačkih hemangioma u proliferativnoj fazi rasta koji zahtijeva sistemsku terapiju (10). Radi se o prvom i jedinom lijeku koji je odobren za ovu indikaciju od dobi 5 tjedana života, a čijom primjenom se osigurava potpuna ili djelomična

regresija dojenačkih hemangioma uz dobro poznat i prihvatljiv sigurnosni profila lijeka.

Od 2008. god. kad je ušao u široku primjenu liječenja dojenačkih hemangioma propranolol se smatra prvom linijom i "zlatnim standardom", odnosno lijekom izbora. Mogući mehanizmi djelovanja propranolola u cilju zaustavljanja rasta hemangioma su višestruki. U literarnim objavama najviše se naglašava djelovanja propranolola na lokalni hemodinamski učinak (vazokonstrikcija), inhibiciju angiogeneze, stimuliranje učinka apoptoze na kapilarnim endotelnim stanicama i smanjenje signalnih putova vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), bazičnog čimbenika rasta fibroblasta (bFGF) i posljedične angiogeneze i proliferacije. Za rane učinke lijeka (svjetlija boja površine hemangioma unutar 1-3 dana od početka primjene lijeka) smatra se da su rezultat vazokonstrikcije zbog smanjenog oslobađanja dušičnog oksida (NO). Zaustavljanje rasta hemangioma pripisuje se blokiranju proangiogenih signala VEGF-a, bFGF-a i metaloproteinaza (MMP 2/9). Za trajne učinke smatra se da su posljedica indukcije apoptoze endotelnih stanica što rezultira regresijom tumora (11).

Djelotvornost propranolola kod dojenčadi (u dobi od 5 tjedana do 5 mjeseci na početku liječenja) s proliferirajućim infantilnim hemangiomom koji zahtijeva sistemsku terapiju dokazana je kliničkom studijom, u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, multicentričnoj, višedoznoj, adaptivnoj fazi II/III istraživanja čiji je cilj bio usporediti četiri režima propranolola (1 ili 3 mg/kg/dnevno tijekom 3 ili 6 mjeseci) s placebo (dvostruko slijepa) (12). Kako su pokazali rezultati randomiziranih kontroliranih studija, velikih kohortnih studija i meta-analize 1264 slučaja, oralno dat propranolol u dozi 2-3 mg/kg/dan tijekom 6 mjeseci liječenja doveo je u 96-98% slučajeva do regresije hemangioma (12-14).

Nakon toga je uslijedila registracija lijeka Hemangiol® za indikaciju liječenja dojenačkih hemangioma FDA 14.03.2014, i EMA 23.04.2014., odnosno lijek je odobren centraliziranim postup-

kom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije, tako i Republike Hrvatske. Indiciran je za liječenje proliferirajućeg infantilnog hemangioma koji zahtijeva sistemsku terapiju:

- hemangiom koji ugrožava život ili funkciju;
- ulcerirani hemangiom s bolovima i/ili izostankom odgovora na jednostavne mjere njege rane;
- hemangiom s opasnošću od trajnih ožiljaka ili izobličavanja.

Preporuča se primjenu započeti kod dojenčadi u dobi od 5 tjedana do 5 mjeseci. Do pojave lijeka Hemangiol® na tržištu i registracije u EU nije bilo niti jednog registriranog lijeka za indicaciju liječenja dojenačkih hemangioma. "Off label" korišten propranolol, od 2008. godine široko je ušao u primjenu nakon rezultata i objava francuskih autora o učinkovitosti kod dojenačkih hemangioma, ali korištenje prašaka koji su se dobivali razvagivanjem tableta propranolola ili pravljjenjem magistralnih pripravaka sirupa od tableta nosi veći rizik od neadekvatnog doziranja, mogućnosti predoziranja posebice u dojenačkoj dobi. Upitna je i stabilnost takvog pripravka (15). Peroralni glukokortikoidi u visokim dozama koji su prije koristili u liječenju dojenačkih hemangioma imali su vrlo varijabilnu kliničku učinkovitost u ishodu liječenja (učinkovitost do 30-80%) uz loš sigurnosni profil, opterećen brojnim nuspojavama tijekom liječenja i komplikacijama u gotovo 30% pacijenata (16). Citostatici i imunomodulatori (vinkristin, interferon alfa) koji su se koristili kao zadnja terapijska opcija u kompliciranih dojenačkih hemangioma zbog svojih nereverzibilnih ozbiljnih nuspojava (neurotoksičnost u 10-30% pacijenata) nisu zaživjeli u kliničkoj praksi (8). Niti jedna od ovih terapijskih opcija nije formulacijom bila prilagođena pedijatrijskoj populaciji, niti je bila registrirana za ovu indicaciju.

Propranolol u formi praška koji se koristi napravljen od tableta u "off label" primjeni nosi veće opasnosti od neadekvatnog doziranja i mogućih razvoja nuspojava, a i količina laktoze koja se

miješa da bi se dobilo na volumenu kod razvagivanja malih doza utječe na različitu apsorpciju aktivne supstance i bioraspoloživost, moguće pogreške kod primjene, na ishod liječenja, kao i na mogućnost razvoja karijesa male djece.

Suspenzija propranolol hidroklorida ima zadovoljavajući sigurnosni profil u dozi do 3 mg/kg/dan kad se daje u trajanju do 6 mjeseci liječenja, i u skladu je s očekivanim sigurnosnim profilom koji je već poznat za propranolol. Ima nisku učestalost kardiovaskularnih događaja koji nisu ovisni o dozi, osim za bronhopneumoniju i dijareju. U kliničkim ispitivanjima za proliferirajući infantilni hemangiom, najčešće zabilježene nuspojave kod dojenčadi bili su hladnoća periferije (ekstremiteta), proljev, poremećaji spavanja. Zabilježeno smanjenje šećera u krvi tijekom kliničkih ispitivanja bilo je asimptomatsko. Nekoliko izvješća hipoglikemije s povezanim hipoglikemijskim napadajima zabilježeni su u literaturi, naročito u slučaju posta tijekom interkurentne bolesti (17). Sve navedene nuspojave su već dobro poznate pojave za propranolol, nije detektiran niti jedan neočekivan novi signal.

Konsenzus konferencija održana je u Chicagu u prosincu 2011. godine kako bi se standardizirala, primjena propranolola u dojenčadi s hemangiomima. Dvadeset i osam sudionika iz dvanaest institucija nazočili su konferenciji, iz pet specijalističkih struka (pedijatrija, dermatologija, kardiologija, otorinolaringologija i onkologije). Predstavljali su skupinu eksperata koja je liječila peroralnim propranololom više od tisuću djece koja su imala dojenački hemangiom (18). Zaključeno je da najoptimalniju skrb daje medicinski tim koji ima iskustva u dijagnosticiranju i praćenju djece s hemangiomima, uz iskustvo u primjeni propranolola koji je prvi izbor liječenja. Naznačen je problem nepostojanja odobrenog protokola ili formalne smjernice za uvođenje i određivanje doze lijeka, kao niti smjernica za povećanje doze tijekom liječenja i praćenja bolesnika, tako da se u većini bolnica koriste interni protokoli, što ima za posljedicu različite terapijske sheme koje se značajno razlikuju od države do države, a ponekad i u bolnicama unutar iste države. Upravo su rezultati studije

koja je provedena na lijeku Hemangiol®, i kasnija registracija lijeka standardizirali postupak primjene i dali jasne smjernice za peroralnu primjenu propranolola u liječenju dojenačkih hemangioma.

OSTALI BETA BLOKATORI

U manjim, ne-kontroliranim studijama nadolol, atenolol i acebutolol pokazali su učinkovitost u liječenju dojenačkih hemangioma (19-23). Za razliku od propranolola, oni su hidrofilni i ne prolaze krvno-moždanu barijeru, i teoretski bi zbog toga mogli imati manji rizik nuspojava, i manji utjecaj na CNS (poremećaj spavanja), kao i na bronhospazam i hipoglikemiju. Atenolol je β 1- selektivni blokator koji ne djeluje niti na plućne niti pankreatične β 2 receptore (21). U odnosu na propranolol, vrlo malo podataka o učinkovitosti i sigurnosti ovih je lijekova je dostupno.

KORTIKOSTEROIDI

Prije otkrića propranolola u terapiji dojenačkih hemangioma, "zlatni standard" u prvoj liniji izbora lijekova predstavljali su sistemski kortikosteroidi koji se u djece sa proliferativnim kavernoznim hemangiomima daju više od 40 godina u "off label" primjeni. Učinkovitost u hemangioma je slučajno otkrivena 1960. god., a primjenjuju se izvan odobrenih indicacija za kortikosteroide. Najčešće je korišten prednizon per os. Terapijski odgovor je varijabilan i učinkovitost se kreće između 30-84% (30% dobar terapijski odgovor, 30% neuspjeh, 40% umjeren odnosno dvojbena terapijski odgovor). Uobičajena doza prednizona je 2-3 mg/kg/dan (i do 5 mg/kg/dan), ovisno o kliničkoj procjeni, sa postupnom redukcijom doze do ukidanja. Prosječno trajanje terapije je 2-6 mjeseci. Nuspojave su vidljive odmah po početku uzimanja lijekova, najčešće kao pojačani apetit "vučja glad" u porastu tjelesne mase, kušingoidnog izgleda, pojačane dlakavosti i promjena u ponašanju (razdražljivost), u manjeg broja pacijenata gastrointestinalnim smetnjama, povišenjem razine glukoze u krvi, hipertenzijom, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija. Najozbiljnija nuspojava je adrenalna supresija, odnosno imunosupresija, sklonost infekcijama (Pneumocystis carinii

pneumonija). Zbog potencijalnog negativnog djelovanja na gastrointestinalni sustav uz steroide se daju i blokatori H2 receptora (ranitidin) ili inhibitori protonske pumpe (pantoprazol). Kao prevencija mukozitisa lokalno se primjenjuje nistatin u kapima ili mikonazol oralni gel. Cijepljenje živim cjepivima tijekom terapije je kontraindicirano. Potrebno je stalno praćenje, uz titriranje doze na najmanju moguću kojom se još uvijek postiže terapijski učinak, uz praćenje rutinskih nalaza i mogućih nuspojava liječenja. Liječenje je vrlo zahtjevno jer uključuje suradnju roditelja za odgovarajuću primjenu lijekova kod kuće i edukaciju za postupke u slučaju infekcija, nuspojava primjene terapije, stoga je potrebno osigurati trajni nadzor takvog pacijenta radi titriranja doze lijeka i procjena terapijskog učinka (24).

Nakon otkrića propranolola u liječenju dojenačkih hemangioma sistemski kortikosteroidi se koriste kao druga linija liječenja u off label primjeni ukoliko postoji kontraindikacija za primjenu propranolola (15).

VINKRISTIN

Upotreba vinkristina prije otkrića učinkovitosti propranolola u terapiji hemangioma bila je rezervirana za najagresivnije hemangiome kao alternativa u slučaju neuspjeha sa primjenom kortikosteroida. In vitro, vinkristin inducira apoptozu tumora i endotelijalnih stanica. Uobičajeno se vinkristin aplicira putem centralnog venskog katetera, u dozi 1-1,5 mg/m² tjedno. Zbog dosta nuspojava među kojima su imunosupresija, neuropatija, alopecija, konstipacija, abdominalni bolovi, paralitički ileus, pareza kranijalnih živaca, bolovi u kostima potreban je stalni nadzor pacijenata. Literaturni podaci potvrđuju učinkovitost iz retrospektivne studije koja je uključila tek 9 dojenčadi (25).

INTEFERON ALFA

Interferon alfa, potentni inhibitor angiogeneze koristio se u liječenju agresivnih hemangioma nakon neuspjeha sa primjenom kortikosteroida i vinkristina kao treća linija liječenja. Početna doza interferon alfa je 3 mil. jedinica/m²/dan.

Interval između doza varira od par tjedana do nekoliko mjeseci, ovisno o kliničkom odgovoru. Ipak, nakon objave ozbiljnih nuspojava (spastična diplegija u do 10-20% liječenih pacijenata) mnogi su rezervirani u pogledu primjene interferona kao druge ili treće linije lijekova u pacijenata sa hemangiomima dojenačke dobi. Potencijalna neurotoksičnost manje je izražena sa povećanjem dobi i rjeđe se vidi u dobi poslije 1. godine života. Druge uobičajene nuspojave koje su najčešće prolazne su vrućica, iritabilnost, neutropenija i povišenje transaminaza. Potreban je stalan neurološki nadzor tijekom primjene lijeka. O učinkovitost od 40-50% u trajanju liječenja 9-14 mjeseci izvješćivano je od Frieden i sur. 2005. god. (26).

LOKALNA TERAPIJA

TIMOLOL

Iako je učinkovitost i sigurnost lokalne primjene timolola ili propranolola literaturno opisana u više prikaza slučajeva i serija slučajeva, do sad je provedeno samo jedno randomizirano kliničko ispitivanje koje je usporedilo timolol u 15 pacijenata s hemangiomom s placebom u 17 pacijenata s hemangiomom. Značajna promjena boje hemangioma je zabilježena u 24 tjednu studije (P = .003), a značajno veći udio hemangioma kod kojih je primijenjen timolol imao je redukciju u veličini > 5% u 20 i 24 tjednu studije (P < .02). Nije se našlo značajnije razlike u vrijednosti krvnog tlaka i pulsa između promatranih skupina (27).

Zaključeno je da lokalna primjena 0,5% timolol maleat gela s maksimalnom dozom 0,5 mg/dan, predstavlja siguran i učinkovit izbor za liječenje manjih površinskih dojenačkih hemangioma koji nisu ulcerirani ili ne zahvaćaju mukozu. Problem predstavlja što na tržištu nema dostupnih formulacija beta blokatora za lokalnu primjenu koji su registrirani za liječenje dojenačkih hemangioma, pa se najčešće off-label koristi otopina timolol maleata koja je registrirana u indikaciji liječenja bolesnika s povišenim očnim tlakom, kao kapi za oči.

IMIQUIMOD

Primjenjuje se lokalno, kao krema, ima antiangiogeno djelovanje, i pokazao se učinkovit kod površinskih hemangioma (28). Kako primjena nosi veći rizik iritacije kože i moguće pojave ulceracije, a učinkovitost je slična timololu, manje se koristi u praksi (29).

LOKALNE ILI INTRALEZIJSKE INJEKCIJE

Lokalne injekcije bleomicina ili drugih antimitotskih sredstava treba izbjegavati u male djece. Ovi postupci su invazivni i mogu uzrokovati ozbiljne sustavne i lokalne nuspojave. Dojenački hemangiomi u fazi proliferacije mogu imati dobar dogovor na primjenu ultrapotentnih kortikosteroida, osobito ako se radi o površinskim hemangiomima, ali postoji rizik sistemske asporpcije i lokalne atrofije kože (30). Isto vrijedi i za intralezijske injekcije triamcinolon, gdje je primjena bolna i nosi dodatne rizike moguće adrenalne supresije i neželjene embolizacije (31).

OSTALI TERAPIJSKI MODALITETI

LASER

Laser terapija nije metoda izbora liječenje hemangioma u proliferativnoj fazi rasta, posebice dubokih dojenačkih hemangioma. Sam postupak se obavlja u općoj anesteziji i nakon zahvata najčešće ima za posljedicu bolnost na mjestu tretiranja laserom. U većini slučajeva nije dovoljan samo jedna terapija laserom, što značajno poskupljuje liječenje i izlaže dijete opetovanim uvođenjem u opću anesteziju.

U studiji Batta i sur., u Birmingemu koja je objavljena u Lancetu 2002. god., 121 dojenče s nekomplikiranim hemangiomima randomizirano je u dvije skupine: opservacijsku i skupinu liječenu pulsed dye laserom (PDL). Krajnji ishod bio je bolji u opservacijskoj skupini, a značajno više ožiljaka nakon liječenja bilo je u skupini tretiranoj PDL-om (32).

KIRURŠKI POSTUPCI

Kirurške metode (podvezivanje, ekscizija, elektrokoagulacija, embolizacija) rezervirane su za rijetke slučajeve kad nema terapijskog odgovora na konzerva-

tivno liječenje, ali mogu biti povezane s destrukcijom susjednih vitalnih struktura, te rizikom znatnih krvarenja, infekcije i bolnosti nakon kirurških zahvata (33).

ZAKLJUČAK

Liječenje dojenačkih hemangioma je neophodno u stanjima nekontroliranog rasta, lokalnih komplikacija (ulceracija, krvarenje), zahvaćanja vitalnih struktura, uzrokujući funkcionalne poteškoće, te kad čine veliki estetski problem i bitno nagrdivanje. Propranolol hidroklorid u peroralnom liječenju tijekom 6 mjeseci nudi potpun ili gotovo potpun nestanak tumora s minimalnim opterećenjem u liječenju za roditelje i djecu s dojenačkim hemangiomima. Primjenom propranolola, očekuje se smanjenje učestalosti komplementarnih terapijskih metoda u kasnoj involutivnoj fazi bolesti kao što su kirurški zahvati i terapija laserom. Osim toga, očekuje se smanjenje neizravnih troškova poput smanjenja vremena koje će obitelji utrošiti za njegu bolesnih dojenčadi, smanjenje izgubljene produktivnosti na radnom mjestu roditelja, smanjenje posjeta bolnici, putnih troškova, što može generirati značajnim ekonomskim uštedama.

Hemangiom može uzrokovati bitno estetsko nagrdivanje ili funkcionalno ograničenje i utjecati na kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji. Većina lezija se pojavljuje na vidljivom mjestu, najčešće na glavi i vratu. Najčešća komplikacija nekontroliranog rasta je ulceracije, što uzrokuje bol i nagrdivanje. Negativne reakcije društva, tuga, stres i nisko samopoštovanje neki su od najčešće opisivanih trajnih problema u ovih pacijenata u kasnijoj životnoj dobi. Zbog brzog učinka tijekom faze rasta dojenačkih hemangioma i održive učinkovitosti, očekuje se poboljšanje kvalitete života bolesnika i života roditelja (QOL), što dokazuje i studija Hermans i sur. iz 2013. godine (34). Rezultati ovog istraživanja daju pozitivan učinak u kvaliteti života roditelja i djece kod liječenja dojenačkih hemangioma s propranololom. Bilježi se smanjenje tjeskobe u propranololskoj skupini i negativan utjecaj kortikosteroida u smanjenju kvalitete života roditelja i djece poput nemogućnosti cijepljenja i odlaska u vrtić, te odlaska roditelja na posao.

Naposlijetku, kod registrirane peroralne suspenzije propranolol hidroklorida, radi se o lijeku koji je namijenjen isključivo za liječenje djece, a ne odraslih, i ima Pediatric-Use Marketing Authorization (PUMA) status u Europi što jamči dokazanu kvalitetu, sigurnost i učinkovitost u pedijatrijskoj populaciji, i prikladnu formulaciju i način primjene za djecu, što je ogromni napredak u pedijatrijskoj praksi koja se suočava s problemom liječenja djece kao "terapijske siročadi". Hemangiol® je prva i jedina peroralna suspenzija propranolol hidroklorida koja je registrirana od FDA i EMA za liječenje dojenačkih hemangioma, prilagođena pedijatrijskoj populaciji. Lijek ima zadovoljavajući sigurnosni profil u dozi do 2-3 mg/kg/dan kad se daje u trajanju do 6 mjeseci liječenja, čime se osigurava potpun ili gotovo potpun nestanak tumora već u dojenačkoj dobi ili u dobi malog djeteta. Uloga pedijataru i liječniku obiteljske medicine ključna je u ranom otkrivanju i prepoznavanju potencijalno kompliciranih dojenačkih hemangioma u prvim mjesecima života, kako bi na vrijeme započeli liječenje u stadiju proliferacije hemangioma, kad su i rezultati liječenja najbolji. Ukoliko to izostane, iako se radi o dobroćudnoj tumorskoj bolesti kod koje se očekuje spontana regresija i involucija u kasnijoj životnoj dobi, na vrijeme neprepoznati i neliječeni slučajevi mogu imati trajne posljedice (ožiljci, atrofija, teleangiektazije, diskoloracija ili suvišak kože na mjestu hemangioma).

Skraćenice:

bFGF - bazični čimbenik rasta fibroblasta
 CNS - središnji živčani sustav
 EMA - European Medicines Agency
 EU - Europska Unija
 FDA - Food and Drug Administration
 His - haemangioma of infancy
 IH - Infantile haemangioma
 MMP 2/9 - metaloproteinaza
 NO - dušični oksid
 PDL - pulsed dye laser
 PHACE(S) sindrom - posterior fossa abnormalities, hemangioma, arterial/aortic anomalies, cardiac anomalies, eye abnormalities and sternum/supraumbilical raphe
 PELVIS - perineal hemangioma, external genital malformations, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, and skin tag
 PUMA - Pediatric-Use Marketing Authorization
 QOL - Quality of life
 VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta

NOVČANA POTPORA/FUNDING
 Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
 Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
 Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Kicline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of medical literature. *Pediatric Dermatol* 2008; 25: 168-73.
- Kanada KN, Merin MR, Munden A et al. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012; 161 (2): 240-5.
- Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatric Dermatology* 1986; 3:131-2.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, i sur. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-7.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, i sur. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882-7.
- Metry D, Heyer G, Hess C, i sur. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 1447-56.
- Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol.* oct 1997; 37 (4): 631-7.
- Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 28 mai 1992; 326 (22): 1456-63.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-51.

10. Sažetak opisa svojstava lijeka Hemangiol, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm.
11. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010; 163 (2): 269-74.
12. Léauté-Labrèze C, Hoeger PH, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372: 735-46.
13. Wedgworth E, Glover M, Irvine AD et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce Survey. *Br J Dermatol* 2015; published online Oct 16. DOI:10.1111/bjd.14233.
14. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 182-91.
15. Casiraghi A et al. Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test. *Minerva Pediatr.* 2014; 66 (5): 355-62.
16. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics.* avr 1990; 85 (4): 491-8.
17. Rešić A, Pleša Premilovac Z, Jurić F, Mesić M. Hipoglikemija - nuspojava terapije propranololom dojenačkih hemangioma - prikaz triju slučajeva. *Paediatr Croat.* 2014; 58 :310-4.
18. Drolet BA et al. Initiation an Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013; 131: 128-40.
19. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013; 168: 222-4.
20. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM et al. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 853-7.
21. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1045-9.
22. Bayart CB, Golden AB, Tamburro JE et al. A standardized clinical assessment plan (SCAMP) for the use of atenolol to treat infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 754.
23. Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 471-8.
24. Rešić A. Farmakoterapija hemangioma u djece. U: Odabrana poglavlja iz pedijatrijske dermatologije / Šitum, Mirna (ur.). Jastrebarsko: Naklada Slap, 2010; 97-104.
25. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* févr 2004; 11 (2): 99-107.
26. Frieden IJ. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22 (5): 383-406.
27. 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: 1739-47.
28. McCuaig CC, Dubois J, Powell J et al. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 203-12.
29. Qiu Y, Ma G, Yang J 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: 845-50.
30. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 281-6.
31. Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67: 1469-74.
32. Batta K et al. Randomized controlled study of early pulsed dye laser (PDL) treatment of uncomplicated childhood hemangiomas: results of a one year analysis. Birmingham, UK study 2002. *Lancet* 2002; 360: 521-7.
33. Leone F et al. Surgical excision of Infantile Haemangiomas: a technical refinement to prevent bleeding complications. *Pediatr Med Chir.* 2014; 36 (3): 7.
34. Hermans DJJ, Zweegers J, Evers AWM, Van Der Vleuten CJM. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile hemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol EJD.* déc 2013; 23 (6): 857-63.

Summary

TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMA

A. Rešić, N. Pustišek

Infantile haemangiomas (IHs) are the most common tumours of childhood characterized by rapid growth during the first year of life (proliferating phase), and a slow regression which is usually completed at 7-10 years of age (involuting phase). The pathogenesis of IH remains poorly understood and unclear. IH may be classified depending on the affected skin layer (superficial, deep or mixed), size, or anatomical localization (localized, segmental, indeterminate or multifocal). Considering the fact that natural course of IHs is usually benign, more than 80% of all cases do not require therapeutic intervention. Treatment is necessary for IHs with local complications, functional threat, or risk of disfigurement. Nonselective β -blocker, propranolol, is an effective, well-tolerated and safe treatment for complicated IHs.

Descriptors: INFANTILE HAEMANGIOMAS, PROPRANOLOL

Primljeno/Received: 17. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 06. 4. 2017.