

# Perioculair capillair hemangioom: Intralesionale corticosteroïden vs. Orale propranolol



*Uitvoeren van Onderzoek, Orthoptie en Optometrie*

*03 juli 2015*

|                 |                                       |
|-----------------|---------------------------------------|
| Student:        | <b>Gamze Arslantürk</b>               |
| Student nummer: | <b>1561934</b>                        |
| E-mail:         | <b>Gamze.arslanturk@student.hu.nl</b> |
| Student:        | <b>Betül Tekeli</b>                   |
| Student nummer: | <b>1585520</b>                        |
| E- mail:        | <b>Betul.tekeli@student.hu.nl</b>     |

## SAMENVATTING

**Doel:** Perioculair capillair hemangioom is een vasculaire tumor welke kan zorgen voor astigmatisme. Dit kan op lange termijn zorgen voor anisometropie amblyopie. Intralesionale corticosteroïden werden tot nu toe gezien als de eerste behandelingsmethode voor deze goedaardige tumor. Tegenwoordig is orale propranolol ook een behandelingsmethode. Met dit literatuuronderzoek wordt gekeken naar het verschil in effect tussen intralesionale corticosteroïden en orale propranolol op het astigmatisme, welke veroorzaakt wordt door periculair capillair hemangioom. Hierbij wordt gekeken naar kinderen tot en met 4 jaar.

**Materiaal en methoden:** Voor dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van recente case studies (<5 jaar), welke gevonden zijn in de database Pubmed. Onderzoeken waarbij de patiënten jonger waren dan 4 jaar, astigmatisme hadden en zijn behandeld met orale propranolol of intralesionale corticosteroïden zijn meegenomen in de resultaten.

**Resultaten:** Beide studies lieten een daling zien van het gemiddelde astigmatisme. Hierbij lag de daling van het gemiddelde astigmatisme in dioptrieën hoger in de intralesionale corticosteroïden groep. De daling was zowel statistisch signifikanter als klinisch relevanter in deze behandelingsgroep, in vergelijking met orale propranolol.

**Conclusie:** De daling in het gemiddelde astigmatisme in dioptrieën was hoger in de studies met de intralesionale corticosteroïden groep. Ook is meer gekeken naar statistische significantie. Zo lag de gemiddelde follow-up periode hoger in de groep behandelde patiënten met intralesionale corticosteroïden, waren er lage patiënten aantallen en is geen rekening gehouden met het restastigmatisme. Deze factoren bemoeilijken het om de vraagstelling goed te kunnen beantwoorden.

**Keywords:** Pericocular capillary hemangioma, oral propranolol, intralesional corticosteroids,

## ABSTRACT

---

**Purpose:** Propranolol is a new described treatment for visual deprivating periocular capillary hemangiomas, whereby intralesional corticosteroids are the known treatment. The purpose of this study was to determine the effect of systemic propranolol versus intralesional corticosteroids on the astigmatism induced by periocular capillary hemangiomas in children younger than 4 years old.

**Material and methods:** This literature study used recent case series (younger than 5 years), found on the database Pubmed. The patients were all younger than 4 years old, had astigmatism and were all treated with oral propranolol or intralesional corticosteroids. There were 4 studies included where the patients were treated with intralesional corticosteroids and 5 studies with oral propranolol.

**Results:** There is a reduction in astigmatism in both the corticosteroid as the propranolol studies. The treatment with intralesional corticosteroids showed more reduction in the mean astigmatism in diopters. The reduction was statistical significant and clinically more relevant in this treatment group.

**Conclusion:** The treatment with intralesional corticosteroids showed more reduction in the mean astigmatism in diopters. The intralesional corticosteroid study also has looked at more statistical significance. However the mean follow-up period has been higher in the intralesional corticosteroid group, low patient numbers and does not take into consideration the residual astigmatism. These factors make it difficult to answer the question properly.

**Keywords:** Periocular capillary hemangioma, oral propranolol, intralesional corticosteroids, astigmatism.

## INLEIDING

---

### Capillair hemangioom algemeen

Capillair hemangioom is de meest voorkomende goedaardige vasculaire tumor. Het ontstaat typisch in de eerste weken na de geboorte, waarvan één derde deel zelfs bij de geboorte (Haik, Karcioğlu, Gordon & Pechous, 1994). De prevalentie varieert van 2.6 tot 10 % bij alle kinderen

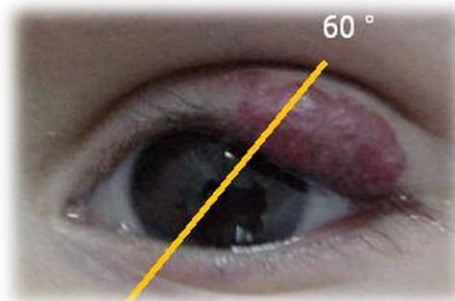
(Dinehart, Kincannon & Geronemus, 2001). De tumor groeit in 2 fases: de proliferatieve fase en de regressieve fase. De laesie is het duidelijkst waarneembaar tussen de 3 en de 6 maanden, dit wordt ook wel de proliferatieve fase genoemd. Het is vaak in het eerste levensjaar aanwezig en groeit dan ook het snelst. In de proliferatieve fase is een verkleining van het hemangioom te zien, welke vaak spontaan ontstaat tussen de 1 en 5 jaar (Fabian, Ben-Zion, Samuel & Spierer, 2011). Hierbij is sprake van fibrose en vermindering in cel eigenschappen. Bij de meeste patiënten neemt 50% van de tumoren af op 5-jarige leeftijd en meestal verdwijnt 75% van de tumoren compleet en spontaan (Bang & Setabutr, 2010). Voorkeurlocaties van het hemangioom zijn het hoofd en de nekregio (60%), romp (25%), extremiteiten (15%) en het ooglid (10%) (Buckmiller, Dyamenahalli & Richter, 2009). Het komt 3 keer vaker voor bij vrouwen, zijn vooral te zien op het linkeroog, meestal aanwezig bij prematuren en baby's met een laag geboortegewicht (Haik et al., 1994).

### **Oculaire hemangiomen**

Een hemangioom kan periorbitaal of perioculair voorkomen. Orbitale hemangiomen kunnen strabismus veroorzaken door oogbolcompressie. Het kan ook retrobulbair doorgroeien wat kan leiden tot optische zenuw atrofie wat blindheid tot gevolg kan hebben (Ni, Guo & Langer, 2011). Grote tumoren hebben hierdoor een vroege behandeling nodig (Goggin, 2008). Amblyopie is het meest voorkomende gevolg bij een perioculair capillair hemangioom, met een prevalentie van ongeveer 46% tot 60% (Bruckner & Frieden, 2003). Het wordt vaak veroorzaakt door anisometropie, visuele deprivatie of een combinatie van beide. Wanneer druk komt van het hemangioom op het ooglid ontstaat een distorsie van de cornea, met als gevolg astigmatisme (figuur 1). Doordat de sclera en de cornea van een kind nog sterk elastisch en te vervormen is, ontstaat een cilinderafwijking, waarvan de as meestal schuin ligt (Drolet, Esterly & Frieden, 1999). In figuur 1 is te zien dat het hemangioom op 60 graden ligt. De cilinderafwijking ontstaat 90 graden op de locatie van de laesie (Wright & Spiegel, 2003), waardoor je bij een hemangioom als in figuur 1 op ongeveer 150 graden de as van een cilinder verwacht. Het hierbij ontstane astigmatisme kan anisometropie amblyopie veroorzaken.

## Natuurlijk beloop van astigmatisme

Bij kinderen onder de leeftijd van 2 jaar wordt vaak een astigmatisme tegen de regel gevonden (Harvey, 2009; Somer, Budak, Demirci & Duman, 2009), hierdoor zou het volgens de auteurs sneller kans hebben op amblyopie. Uit de studie van Varghese, Sreenivas, Puliyl en Varughese (2009) zou 69% van de pasgeborenen al een astigmatisme hebben van 1 D of meer. Het astigmatisme tegen de regel verandert tussen de 1-3 jaar voornamelijk in astigmatisme met de regel. Dit zou volgens Gwiazda, Scheiman, Mohindra en Held (1984) mogelijk komen door de toenemende ooglid druk. Het astigmatisme met de regel bij kleuters wordt stabiel naarmate zij in de puberteit komen (Huynh, Kifley, Rose, Morgan & Mitchell, 2007; Shankar & Bobier, 2004). Een langere studie van Mutti et al. (2004) liet zien dat vermindering van het astigmatisme mogelijk zou komen door een vermindering in toriciteit van de cornea en de voorste lens. Twee derde van het astigmatisme zou tussen de 9 en 21 maanden afnemen (Ehrlich et al., 1995). De meeste afname zou tot 1.5 tot 2 jaar zijn (Mayer, Hansen, Moore, Kim & Fulton, 2001; Mutti et al., 2004; Gwiazda, Grice, Held, McLellan & Thorn, 2000). Verschillende studies lieten zien dat de corneavorm gedurende het leven verandert. De vermindering van het astigmatisme zou een normale veroudering van het oog zijn (Friling et al., 2004) en komen door emmetropisatie. Schuin astigmatisme heeft een lagere prevalentie namelijk 2% (Abrahamson & Sjöstrand, 2003). Deze neemt volgens hen langzamer af dan astigmatisme met of tegen de regel.



*Figuur 1. Hemangioom op het bovenooglid locatie 60 graden, cilindrische afwijking ontstaat 90 graden op de laesie (Cyber Sight, 2015).*

## **Anisometropie astigmatisme / amblyopie**

Volgens Haik et al. (1994) hebben patiënten die  $\geq 1.50$  D verschil in astigmatisme hebben tussen het aangedane en het goede oog eerder kans op anisometropie amblyopie. Wanneer gekeken wordt naar de studies van Donahue, Johnson en Leonard-Martin (2000), PEDIG (2002) en Stewart, Moseley, Fielder, Stephens en MOTAS cooperative (2004) suggereren zij dat bij een schuine cilinderas al kans op anisometropie amblyopie is bij een verschil van  $\geq 1$  D. Patiënten die hierbij anisometropie ontwikkelen zouden ook langer behandeld moeten worden (Chou, Tai, Chen, Lu & Chien, 2014). Anisometropie amblyopie ontstaat door een onscherp beeld op de retina van het aangedane oog. Hierdoor ontstaat unilaterale vorm deprivatie en verminderde corticale neuronale sensitiviteit (Stewart et al., 2004). De sensitieve periode ligt hierbij op 6 maanden tot ongeveer een leeftijd van 3 tot 5 jaar (Harvey, 2009). Echter kunnen deze patiënten tot een leeftijd van 14 tot 16 jaar behandeld worden (Stewart et al., 2004). Meridionale amblyopie ontstaat door een onscherp beeld in één van de meridianen. Hierdoor ontstaat amblyopie in de meest ametrope as, ondanks de brilcorrectie. Echter geven verschillende studies aan dat dit pas op een latere leeftijd van 2 tot ongeveer 5 jaar ontstaat (Dobson, Harvey, Clifford-Donaldson, Green & Miller, 2010). John (1996) geeft aan dat dit kan ontstaan bij een cilinder van  $\geq 2$  D. Deprivatie amblyopie kan ontstaan doordat de tumor ervoor zorgt dat het ooglid de visuele as belemmert en de pupil volledig of deels blokkeert. Dit betekent dat geen prikkels het oog binnenkomen, waardoor een snelle behandeling noodzakelijk is. Wanneer sprake is van unilaterale deprivatie amblyopie dient dit binnen 6 weken behandeld te worden. Bij bilaterale deprivatie amblyopie is dit 10 weken (Lloyd et al., 2007). Ook kan een hemangioom cosmetisch storend zijn (Haik et al., 1994).

## **Mogelijke behandelingen**

Patiënten met perioculair capillair hemangioom moeten goed gemonitord worden lettend op de ontwikkeling van amblyopie. De behandeling bij anisometropie vindt plaats door eerst een brilcorrectie te geven, zodat weer voldoende visuele stimuli kan komen in het aangedane oog. Dit wordt gevolgd door eventuele occlusie therapie. Wanneer beide niet helpen en gewoonlijke regressie niet plaatsvindt, dan is de eerste keus corticosteroïden. (Cruz & Siegfried, 2010). Ook wanneer de visuele as belemmerd is of wanneer het hemangioom snel groeit, dient snel ingegrepen te worden (Lloyd, Ashworth, Biswas & Abadi, 2007). Deze behandeling bestaat niet alleen uit een standaard amblyopie behandeling. Verdere behandeling moet ervoor zorgen dat de groei van het hemangioom tegen gehouden wordt en dat deze snel kleiner wordt (Schwartz

et al., 2007). Hierbij zal ook de druk op de cornea afnemen en kan hierdoor het astigmatisme verminderen (figuur 2). Ook zou volgens deze studie het uitmaken hoe groot de laesie is, zo zou een laesie van 1 cm of meer eerder kans hebben op amblyopie (Schwartz et al., 2006).

Ook worden de meeste hemangiomen behandeld voor het eerste levensjaar, wanneer de patiënten nog in de proliferatieve fase zitten. Volgens Bang en Setabutr (2010) zou de reactie in deze fase beter zijn, dan wanneer de patiënten al in de regressieve fase zitten. Na de behandeling van het hemangioom dient het restastigmatisme ook in de gaten te houden worden (Schwartz et al., 2007). Nadat deprivatie opgelost is, bestaat nog steeds kans op rest anisometropie astigmatisme. Dit moet goed in de gaten gehouden worden en eventueel ook behandeld worden met bril of occlusie. Volgens Schwartz et al. (2007) heeft een behandeling na 6 maanden meer kans op rest anisometropie astigmatisme.



*Figuur 2. Perioculair capillair hemangioom: voor- en na behandeling met intralesionale corticosteroïden (Gawley et al., 2011).*

## **Corticosteroïden**

Corticosteroïden zijn al voor meer dan 4 decennia erkend als hoofdbehandeling voor hemangiomen op kinderleeftijd en gaan vaatgroei tegen ("Farmacotherapeutisch kompas", 2015). De toediening kan op verschillende manieren: topicaal, intralesionaal en systemisch (oraal). Vanwege de intralesionale toediening heeft het weinig systemische absorptie en is het ook de voorkeursbehandeling (Wasserman, Medow, Homa-Palladino & Hoehn, 2004). De

verschillende corticosteroïden die bedoelt zijn voor intralesionale toediening zijn onder andere: dexamethason, triamcinolon, bethamethason en triamcinolonacetonide ("Farmacotherapeutisch kompas", 2015). Meestal hebben patiënten nog 2 tot 3 injecties nodig na de eerste injectie, voordat het hemangioom ook daadwerkelijk afneemt (Ni et al, 2011). Bijwerkingen die kunnen ontstaan bij de toediening van intralesionale corticosteroïden zijn onder andere: focale vet atrofie, verdunning en hypopigmentatie van de huid, cataract, glaucoom en centrale retinale embolie (Bruckner & Frieden, 2006).

### **Overige behandelingen**

Interferon alpha-2 is een angiogenese remmer en werd gebruikt bij patiënten welke niet goed reageerden op corticosteroïden, met variërend succes. Deze behandelingsmethode wordt tegenwoordig alleen gebruikt bij levensbedreigende en zichtbedreigende gevallen, doordat het ernstige bijwerkingen met zich kan meebrengen (Barlow et al., 1998). Andere behandelingsmethodes zijn: Argon Laser therapie, chirurgische excisie, radiotherapie en chemotherapie (Bang & Setabutr, 2010). Ook deze methoden worden in uiterste gevallen gebruikt.

### **Propranolol**

De behandeling van capillair hemangiomen met systemische propranolol is voor het eerst beschreven door Léauté-Labréze, de la Roque, Hubiche en Boralevi (2008). Propranolol is een niet selectieve bètablokker welke oorspronkelijk wordt gebruikt voor hypertensie, hartritmestoornissen en migraine ("Farmacotherapeutisch kompas", 2015). De auteurs hebben per toeval bij 2 hartpatiënten gezien dat een verkleining van het hemangioom was. Ook in vervolg studies was geen hergroei meer te zien van het hemangioom na het stoppen van de behandeling. Bij een follow-up studie met 32 patiënten (Sans et al., 2009), zijn ze allemaal succesvol behandeld met orale propranolol als eerste behandeling. De geadviseerde dosering van orale propranolol is 2 tot 3 mg/kg/d ("Farmacotherapeutisch kompas", 2015), afhankelijk van het gewicht en de leeftijd van het kind. Het exacte mechanisme van propranolol op de regressie is op dit moment nog niet bekend. Wel zou het zorgen voor vasoconstrictie en een afname geven van de verkleuring en een verzachting van de laesie. Dit effect zou binnen een paar uur te zien zijn. Ook zou een onderdrukking plaatsvinden van de VEGF, waardoor de proliferatie van de endotheelcellen stopt (Lawley, Siegfried & Todd, 2009). Bijwerkingen treden meestal op bij een hogere dosering dan de aanbevolen 2 mg/kg/d. en worden gekenmerkt doordat ze licht van

aard zijn. De bijwerkingen die het meest optreden (>10%) zijn onder andere: bronchitis, slaapstoornissen, sufheid en hypotensie ("Farmacotherapeutisch kompas", 2015).

Ook is uit verschillende studies gebleken dat propranolol effectief is bij patiënten die niet goed reageren op systemische corticosteroïden (Sans et al., 2009; Léauté-Labréze et al., 2008). Contra-indicaties zijn; astma bronchiale en hartafwijkingen (Manunza et al., 2010). Hierdoor is het belangrijk dat de kinderen voor en na de behandeling een hartevaluatie, bloeddruk evaluatie en bloedsuiker laten meten (Sans et al., 2009). Ook is het mogelijk dat kinderen niet behandeld worden met propranolol als zij overige systemische vasculaire aandoeningen hebben.

In de afgelopen jaren is in verschillende studies gekeken naar intralesionale corticosteroïden en de nieuwere behandelingsmethode orale propranolol. Schwartz et al. (2007) toonden aan dat een afname was van de hoeveelheid astigmatisme, wanneer een verkleining was van het capillair hemangioom met de behandeling intralesionale corticosteroïden. Omdat astigmatisme een veroorzaker is van anisometropie amblyopie bij patiënten met een perioculair capillair hemangioom, is het doel van dit onderzoek om te kijken naar het effect op astigmatisme bij het gebruik van deze twee behandelingen. Het doel van dit onderzoek is om verschillende resultaten te vergelijken en een antwoord te zoeken op de vraag: Wat is het effect van intralesionale corticosteroïden in vergelijking met orale propranolol op de mate van astigmatisme bij kinderen jonger dan 4 jaar met een perioculair capillair hemangioom?

## MATERIAAL EN METHODEN

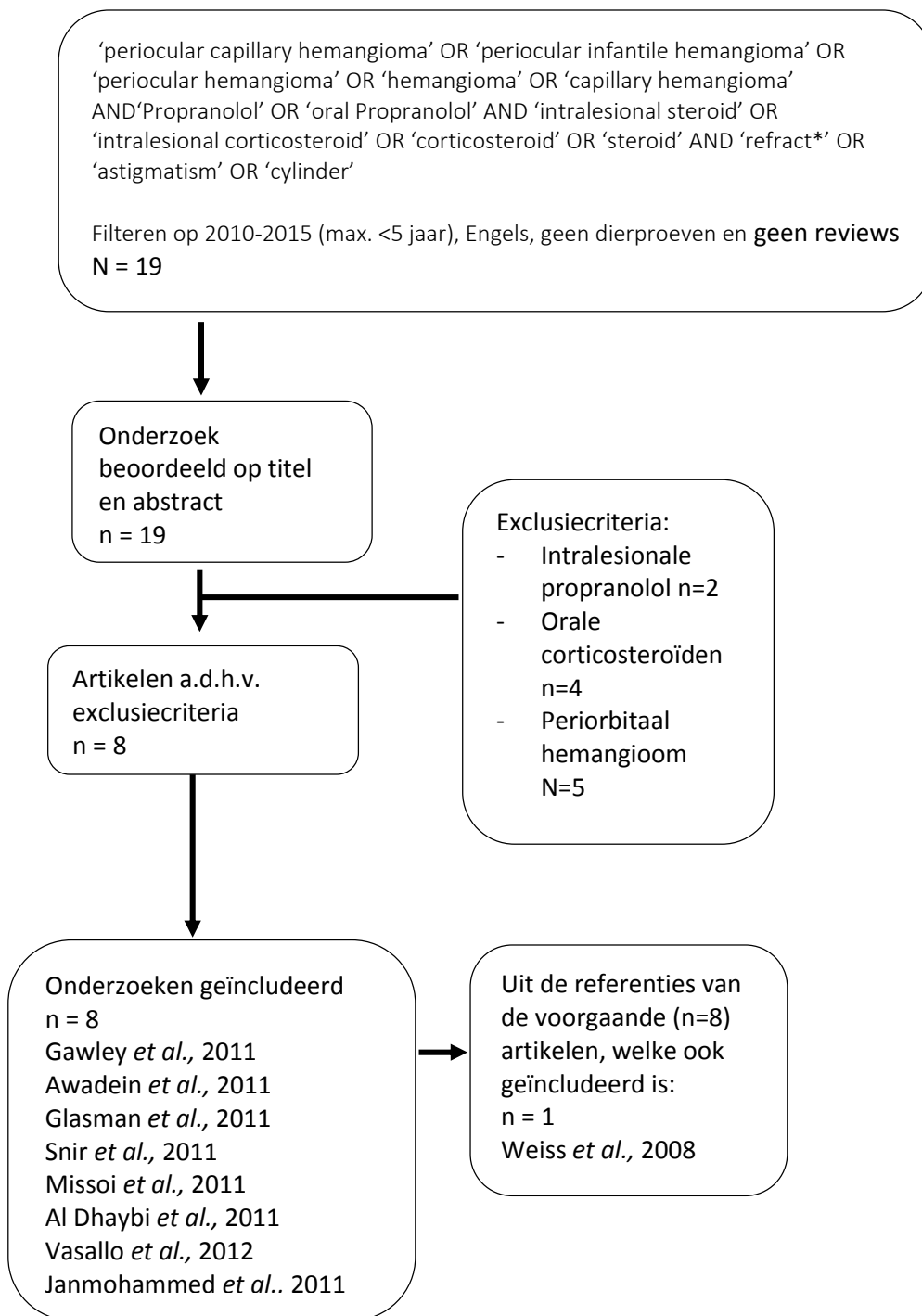
---

Voor het vinden van geschikte wetenschappelijke artikelen voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van de databank Pubmed. De volgende zoektermen zijn hierbij gebruikt: 'periocular capillary hemangioma', 'periocular infantile hemangioma', 'periocular hemangioma', 'hemangioma', 'capillary hemangioma', 'propranolol', 'oral propranolol', 'intralesional steroid', 'intralesional corticosteroid', 'corticosteroid', 'steroid', 'refract', 'astigmatism' en 'cylinder'. In tabel 1 zijn de in- en exclusiecriteria weergegeven, waarop de artikelen zijn geselecteerd.

**Tabel 1: De gebruikte inclusie- en exclusiecriteria voor het vinden van geschikte literatuur**

| Inclusie criteria                | Exclusie criteria          |
|----------------------------------|----------------------------|
| orale propranolol                | Intralesionale propranolol |
| intralesionale corticosteroïden  | Orale corticosteroïden     |
| Perioculair hemangioom           | Periorbitaal hemangioom    |
| Meer dan 10 behandelde patiënten | Artikelen ouder dan 5 jaar |
| Engels- en Nederlandstalig       | Reviews                    |
| Kinderen t/m 4 jaar              | Dierproeven                |
| Astigmatisme                     |                            |

Na het beoordelen van de artikelen op titel en abstract (figuur 3) bleven 19 artikelen over waaruit 8 artikelen zijn geselecteerd. Een artikel werd geselecteerd wanneer vermeld stond hoe de medicatie werd toegediend, locatie van de laesie (perioculair) en of het astigmatisme werd vermeld in de studie. De zoekstrategie volgens de Booleaanse methode wordt weergegeven in bijlage 1 en de stroomdiagram in figuur 3. Met de referenties van de geselecteerde artikelen, is nog 1 artikel gevonden. Dit artikel van Weiss en Kelly (2008) die uit de referenties zijn verkregen, voldeed niet aan de inclusiecriteria van artikelen onder de 5 jaar. Echter is deze wel gebruikt in de resultaten, vanwege de toedieningsvorm van de medicatie en het aantal behandelde patiënten. Uiteindelijk zijn in totaal 9 artikelen geïncludeerd in het onderzoek, waarbij in 4 studies werd gekeken naar het effect van intralesionale corticosteroïden en 5 studies met orale propranolol als behandeling.



Figuur 3. Flowchart zoekstrategie

## RESULTATEN

De 9 gebruikte studies voor dit literatuuronderzoek staan beschreven in tabel 2. Hierin staan de studie opzetten, totaal aantal patiënten, behandelingswijze, gemiddelde leeftijd bij aanvang van de behandeling, doseringen en de gemiddelde follow-up periode weergegeven in maanden.

**Tabel 2: demografische gegevens studies**

| Studie                                 | Soort onderz. | Totaal aant. Pat. Bij aanvang (N=) | Gem. leeftijd aanvang beh. in m. | Dosering in Mg/kg/d (orale propr.)<br><br>Dosering in mg/ml (toed. In ml) (intr. Cortico.) | Gem. follow-up in m.    |
|----------------------------------------|---------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Intralesionale Corticosteroïden</b> |               |                                    |                                  |                                                                                            |                         |
| Weiss et al., 2008                     | Retr. Spect.  | 13                                 | 4.7 ± 2.7<br>R.: 2-10            | Mix van Triam.40 & Dexa. 4 (0.3-1) 1 inj.                                                  | 21                      |
| Janmohammed et al., 2011               | Retr. Spect.  | 34                                 | 3.8                              | Mix van 2 ml triamton. 40 & 3 ml betam. (1-5)                                              | 12                      |
| Gawley et al., 2011                    | Retr. Spect.  | 17                                 | 3<br>R.: 1-5                     | Mix van Triam. 40 & Dexa. 4 Tussen 1-5 inj.                                                | 20                      |
| Awadein et al., 2011                   | Pr. Spect.    | 22                                 | 6.1 ± 2.9                        | Triam. 40                                                                                  | 4                       |
| <b>Orale Propranolol</b>               |               |                                    |                                  |                                                                                            |                         |
| Vasallo et al., 2012                   | Retr. Spect.  | 14                                 | 20.85 ± 29.7                     | 2                                                                                          | 10.64 ± 8.7<br>R.: 6-39 |
| Missoi et al., 2011                    | Retr. Spect.  | 19                                 | 4.5<br>R.: 2.2– 5.6              | 0.5 – 1 – 2                                                                                | Nb.                     |
| Snir et al., 2011                      | Retr. Spect.  | 30                                 | 5.0 ± 4.5<br>R.: 1-7             | 2                                                                                          | R.: 6 – 10              |
| Glasman et al., 2011                   | Retr. Spect.  | 17                                 | 4 ± 2.19                         | 1<br>3 maal                                                                                | 6                       |
| Al Dhaybi et al., 2011                 | Retr. Spect.  | 18                                 | 3.7 ± 3.42                       | 0.5<br>Max 2-3                                                                             | 10.4                    |

*Demografische gegevens van de studies met de soort studies, totaal aantal patiënten, gemiddelde leeftijd bij aanvang van de behandeling in maanden, de doseringen en de gemiddelde follow-up periode in maanden per studie (aant pat.= aantal patiënten, beh.=behandeling, betam.= betamethasone, dexa.= dexamethasone, gem.=gemiddeld, in.=injecties, intr. cortico. = intralesionale corticosteroïden, m.= maanden, n.b.=niet bekend, or. propr. = orale propranolol, pr. spect. = prospectief, r= range, retr.spect. =retrospectief, triam. =triamcinolone, triamton. = triamcinolonacetone).*

## **Doseringen**

### *Intralesionale corticosteroïden*

De doseringen van intralesionale corticosteroïden zijn weergegeven in mg/ml (tabel 2). In alle studies zijn de steroïden in mixen toegediend, met uitzondering van Awadein en Fakhry (2011). Weiss en Kelly (2008) en Gawley, Elizabeth, Bingham en McGinnity (2011) hebben beide dezelfde mix gebruikt. Gawley et al. (2011) hebben naast de intralesionale corticosteroïden meerdere behandelingen gebruikt. Weiss en Kelly (2008) geven de doseringen in ml aan wat ook in de studie van Janmohammed, Madern, Nieuwenhuis, de Laat en Oranje (2011) is aangegeven. Awadein en Fakhry (2011) benoemen slechts de dosering in mg/ml. Hierbij is gekeken naar het verschil in effect tussen intralesionale corticosteroïden en intralesionale toediening van propranolol. Hierbij is de intralesionale propranolol buiten beschouwing gehouden.

### *Orale propranolol*

De doseringen bij de orale propranolol studies staan in mg/kg/d aangegeven in tabel 2. Hierbij hebben de patiënten in de studie van Glasman, Chandna, Nayak, Mangat en Kaye (2011) 3 maal op een dag een dosering van 1 mg/kg toegediend gekregen. Bij Missoi, Lueder, Gilbertson en Bayliss (2011) is de dosering opgebouwd. Bij Al Dhaybi et al. (2011) is de dosering ook opgebouwd. De studies van Snir et al. (2011) en Vasallo et al. (2011) hebben dezelfde dosering gebruikt.

## **Gemiddelde follow-up periode**

### *Intralesionale corticosteroïden*

In tabel 2 is te zien dat de gemiddelde follow-up periode bij de intralesionale corticosteroïden groep lag tussen de 4 maanden (Awadein & Fakhry, 2011) en de 21 maanden (Weiss & Kelly, 2008). Hierbij lag de gemiddelde follow-up periode hoger dan bij de orale propranolol groep.

### *Orale propranolol*

De gemiddelde follow-up periode bij de orale propranolol groep varieerde van gemiddeld 6 maanden (Glasman et al., 2011) tot gemiddeld  $10.64 \pm 8.7$  maanden (Vasallo, Forte, Di Mezza & Magli, 2012).

De behandelingsduur bij Glasman et al. (2011) lag op 12 maanden, echter is alleen de data tot en met 6 maanden gebruikt in verband met het verlies van verschillende patiënten data. In de studie van Missoi et al. (2011) was de follow-up periode onbekend, wel is maandelijks een follow-up uitgevoerd.

### **Gemiddelde leeftijd bij aanvang van de behandeling en behandelingsgroepen**

#### *Intralesionale corticosteroïden*

De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de behandeling varieerde van gemiddeld 3 maanden (Gawley et al., 2011) tot  $6.1 \pm 2.9$  maanden (Awadein & Fakhry, 2011). Alle patiënten in deze behandelingsgroep zaten in de proliferatieve fase.

#### *Orale propranolol*

Vasallo et al. (2011) had in deze behandelingsgroep de hoogste gemiddelde leeftijd bij aanvang van behandeling met  $20.85 \pm 29.7$  maanden. In deze studie zaten 4 patiënten in de regressieve fase. In de studie van Al Dhaybi et al. (2011) zijn de patiënten verdeelt in de vroege behandelingsgroep (n=14) en de late behandelingsgroep (n=4). In de overige studies zaten de patiënten in de vroege behandelingsgroep en lag het gemiddelde op  $4 \pm 2.19$  maanden (Glasman et al., 2011) tot  $5 \pm 4.5$  maanden (Snir et al., 2011).

### **Aantal deelnemers**

#### *Intralesionale corticosteroïden*

Het aantal deelnemers aan de studies (tabel 3) varieerden tussen de 13 patiënten (Weiss en Kelly, 2008) en de 34 patiënten (Janmohammed et al., 2011). In de studie van Awadein en Fakhry (2011) zijn 10 patiënten met intralesionale corticosteroïden en 12 patiënten met intralesionale propranolol behandeld. Hiervan hadden 12 patiënten astigmatisme, die meegenomen zijn in de resultaten. Hierbij is niet bekend hoeveel van de 12 patiënten in welke behandelingsgroep zaten. In tabel 3 is te zien dat in de studie van Janmohammed et al. (2011) onbekend is hoeveel van de 34 patiënten die mee zijn genomen in het onderzoek, ook daadwerkelijk astigmatisme hadden. Alle data van de 34 patiënten is gebruikt voor het bepalen van het begin en eind astigmatisme, ongeacht of zij daadwerkelijk astigmatisme hadden.

## Orale propranolol

Het aantal deelnemers varieerde van 14 patiënten (Vasallo et al., 2012) tot 30 patiënten (Snir et al., 2011). In de studies van Snir et al. (2011) en Glasman et al. (2011) is ook niet bekend hoeveel patiënten daadwerkelijk astigmatisme hadden. Ook in deze studies is ongeacht of de patiënten astigmatisme hadden of niet, alle patiënten data gebruikt voor het bepalen van het begin- en eind astigmatisme. In de studie van Snir et al. (2011) is bij 21 patiënten de refractie uitgevoerd en meegenomen in de data voor refractie veranderingen. Bij de overige 9 patiënten is geen refractie uitgevoerd.

**Tabel 3: resultaten corticosteroïden en propranolol groep**

| Studies                                | Pat. Met astigm. (N=) / Tot. Aant. Pat. (N=) | Vershil OD/OS (aniso.) (N=) | Gem. Beginwaarde astigm. (D) | Gem. Eindwaarde astigm. (D) | P-Waarde | Gem. Daling astigm. In % |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|--------------------------|
| <b>Intralesionale Corticosteroïden</b> |                                              |                             |                              |                             |          |                          |
| Gawley et al., 2011                    | 13/17                                        | ≥ 1.5D (7)                  | 2.4                          | 1.3                         | nb       | 45.83                    |
| Janmohammed et al., 2011               | nb/34                                        | nb                          | 2.57 ± 1.49                  | 1.44 ± 1.26                 | 0.011    | 43.97                    |
| Weiss et al., 2008                     | 13/13                                        | ≥ 1.5D (13)                 | 3.75                         | 1.25                        | <0.0001  | 63                       |
| Awadein et al., 2011                   | 12/22                                        | nb                          | 2.1 ± 1.52                   | 1.3 ± 1.1                   | 0.03     | 38.1                     |
| <b>Orale Propranolol</b>               |                                              |                             |                              |                             |          |                          |
| Vasallo et al., 2012                   | 4/14                                         | nb                          | 1.25 ± 0.5                   | 0.25 ± 0.2                  | nb.      | 80                       |
| Missoi et al., 2011                    | 4/19                                         | ≥ 1.5D (4)                  | nb                           | nb                          | nb.      | 33                       |
| Snir et al., 2011                      | nb/30                                        | nb                          | 1.0 ± 1.1                    | 0.6 ± 0.7                   | 0.02     | 40.5                     |
| Glasman et al., 2011                   | nb/17                                        | nb                          | 0.68 ± 2.89                  | 0.56 ± 0.85                 | 0.0006   | 17.65                    |
| Al Dhaybi et al., 2011                 | 18/18                                        | ≥ 1.5D (7)                  | 1.66                         | 0.97                        | Nb.      | 41.57                    |

*De studies, aantal patiënten met astigmatisme tov. Totale patiënten aantal, studies die anisometropie astigmatisme vermeldten, het gemiddelde begin- en eindwaarde van het astigmatisme, statistische significantie en de daling in percentages van het gemiddelde astigmatisme per studie (aant.pat.=aantal patiënten, astigm.=astigmatisme, aniso. = anisometropie, besch.= beschouwing, gem. = gemiddeld, intral.cortico=intralesionale corticosteroïden, N= aantal patiënten, nb. = niet bekend, or. prop.=orale propranolol, sign.=significant, tot. = totaal)*

## **Anisometropie astigmatisme**

### *Intralesionale corticosteroïden*

De studies van Gawley et al. (2011) en Weiss en Kelly (2008) hebben anisometropie astigmatisme, als een verschil van 1.5D of meer astigmatisme tussen het aangedane en het niet aangedane oog beschouwd (tabel 3). Het aantal patiënten met anisometropie astigmatisme in deze studies staan weergegeven in tabel 3. De overige studies in deze behandelingsgroep hebben dit niet aangegeven.

### *Orale propranolol*

De studies van Missoi et al. (2011); Al Dhaybi et al. (2011) hebben anisometropie astigmatisme ook beschouwd als een verschil van 1.5D of meer tussen het goede en het aangedane oog. De studies van Snir et al. (2011), en Vasallo et al. (2012) hebben geen mate van anisometropie astigmatisme vermeld, echter hebben zij wel benoemd dat anisometropie aanwezig is.

## **Verandering astigmatisme**

### *Intralesionale corticosteroïden*

In tabel 3 is te zien dat de gemiddelde daling van astigmatisme in dioptrieën groter is in de intralesionale corticosteroïden groep. Elke studie met uitzondering van de studie van Weiss en Kelly (2008) liet een gemiddelde daling zien van ongeveer 1 D. Weiss en Kelly (2008) sprong eruit met gemiddelde daling van 2.5 D. Ook is in deze behandelingsgroep meer gekeken naar statistische significantie, zo hebben alle studies met uitzondering van Gawley et al. (2011) een significante daling getoond.

### *Orale propranolol*

Ook voor de orale propranolol groep is een vermindering te zien in het gemiddelde astigmatisme. Enkel de studies van Snir et al. (2011) en Glasman et al. (2011) hebben hierbij een statistisch significante daling laten zien. De gemiddelde daling in dioptrieën was lager in vergelijking met de intralesionale corticosteroïden groep. De gemiddelde vermindering in dioptrieën bij Vasallo et al. (2012) lag ook op 1 D en gaf ook de hoogste gemiddelde daling in percentages weer. Enkel Missoi et al. (2011) heeft de daling slechts in percentages benoemd, zonder vermelding van begin- en eindwaarde van het gemiddelde astigmatisme (tabel 3).

In de studie van bij Al Dhaybi et al. (2011) lieten twee patiënten in de late behandelingsgroep minder daling zien in het gemiddelde astigmatisme in dioptrieën.

## Bijwerkingen

In tabel 4 staan de bijwerkingen en het aantal patiënten met deze bijwerkingen genoemd per studie. Ook is weergegeven hoeveel patiënten door gingen met de behandeling, hoeveel hebben gestaakt en bij hoeveel personen de dosering is aangepast.

**Tabel 4: Bijwerkingen van verschillende studies**

| Studie                                 | Bijw. (N=)                                                 | Vervolg<br>D/DA/S<br>en (N=) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Intralesionale Corticosteroiden</b> |                                                            |                              |
| Gawley et al., 2011                    | Verkleuring laesie (1)                                     | D (1)                        |
| Janmohammed et al., 2011               | Peri-oculaire verkalking (1)                               | D (1)                        |
| Awadein et al., 2011                   | (0)                                                        | Nvt                          |
| Weiss et al., 2008                     | Ooglid necrose (1)<br>vermindering gewicht en<br>groei (3) | D (4)                        |
| <b>Orale Propranolol</b>               |                                                            |                              |
| Al Dhaybi et al., 2011                 | Hypotensie (1)<br>Slechte slaap (6)<br>Diarree (3)         | DA (1)<br>S (1)              |
| Missoi et al., 2011                    | Bradycardie (1)                                            | D (1)                        |
| Snir et al., 2011                      | Slechte slaap (3)<br>Rusteloosheid (3)<br>Koorts (2)       | S (1)                        |
| Vasallo et al., 2012                   | Hypotensie (1)<br>Huiduitslag (1)                          | S (2)                        |
| Glasman et al., 2011                   | Hijgen (1)                                                 | S (1)                        |

De verschillende studies met hun bijwerkingen, het aantal patiënten die deze bijwerkingen vertoonden en ..(bijw. = bijwerkingen, D= doorbehandeld, DA= dosering aangepast, N= aantal patiënten, nvt. = niet van toepassing, pat. = patiënten, S=staking).

### *Intralesionale corticosteroïden*

De patiënten bij Gawley et al. (2011), Weiss en Kelly (2008) en Janmohammed et al. (2011) zijn ondanks de bijwerkingen door gegaan met de behandeling (tabel 4). De peri-oculaire verkalking in de studie van Janmohammed et al. (2011) is vanzelf hersteld.

### *Orale propranolol*

In de behandelingsgroep met orale propranolol zijn meer bijwerkingen gezien. In vergelijking met de groep behandelde patiënten met intralesionale corticosteroïden hebben ook meer patiënten met de behandeling gestaakt. Bij de studie van Al Dhaybi et al. (2011) is bij 1 patiënt de dosering aangepast (tabel 4).

## DISCUSSIE

---

*“Wat is het effect van intralesionale corticosteroïden in vergelijking met orale propranolol op het astigmatisme bij kinderen onder de 4 jaar met perioculair capillair hemangioom?”*

Uit de resultaten is naar voren gekomen dat in de intralesionale corticosteroïden groep meer daling zien van het astigmatisme in dioptrieën. Echter maakten aantal factoren uit de studies het moeilijk om de resultaten goed met elkaar te vergelijken.

### **Doseringen**

De behandelingswijzen in de studie van Gawley et al. (2011) waren erg gevarieerd. In de resultaten voor refractie veranderingen zijn ook patiënten meegenomen die met andere behandelingstechnieken zijn behandeld. Hierdoor is niet te zeggen of de daling van het gemiddelde astigmatisme daadwerkelijk kwam door het gebruik van intralesionale corticosteroïden. Dit gegeven maakt het moeilijk om het mee te nemen in de groep met studies waarbij slechts intralesionale corticosteroïden zijn toegediend. Deze studie maakt het hierdoor moeilijk om hem te vergelijken met de orale propranolol studies. Ondanks dat de patiënten aantallen per behandelingswijze onbekend zijn geweest bij Awadein en Fakhry (2011), lieten beide behandelingen apart van elkaar (intralesionale corticosteroïden en intralesionale propranolol) toch een statistisch significante daling zien van het gemiddelde astigmatisme. Echter is niet goed te zeggen of de significantie relevant is, omdat onbekend is hoeveel van de 12 patiënten met astigmatisme zijn behandeld met intralesionale corticosteroïden.

### **Gemiddelde follow-up periode**

Wanneer de gemiddelde follow-up periode in acht wordt genomen lag deze hoger in de intralesionale corticosteroïden groep. Dit kan er toe geleid hebben dat de daling hoger lag in deze groep. Onduidelijk is hierdoor of een langere periode van follow-up in de orale propranolol groep, ook voor een hogere daling in het gemiddelde astigmatisme zal zorgen.

De vergelijking tussen beide behandelingen is moeilijk, omdat onduidelijk is of de daling in astigmatisme hoger is geweest door de toegediende medicatie of de lange follow-up. Een mogelijke verklaring voor de lange follow-up periode in de intralesionale corticosteroïden groep kan te wijten zijn aan het gemiddelde beginastigmatisme welke hoger lag in deze groep. Een langere follow-up wordt aangeraden vanwege een langzaam herstellend astigmatisme, wanneer de as schuin ligt (Abrahamsson & Sjöstrand, 2003).

### **Aantal deelnemers**

Bij de studies waarbij intralesionale corticosteroïden zijn toegediend, is in de studie van Janmohammed et al. (2011) niet vermeld hoeveel patiënten daadwerkelijk astigmatisme hadden. Dit gold ook voor de studies van Snir et al. (2011) en Glasman et al. (2011) welke zijn behandeld met orale propranolol, wat voor gezorgd kan hebben dat de gemiddelde begin waarde van het astigmatisme onderschat is. Snir et al. (2011) gaf aan bij 21 patiënten een refractie te hebben uitgevoerd, echter is niet bekend of alle 21 patiënten daadwerkelijk astigmatisme hadden. Deze gegevens kunnen een vertekend beeld geven van de gemiddelde begin- en eindwaarde. De studies benoemden slechts een gemiddelde waarde van het astigmatisme. Patiënten zonder astigmatisme die ook mee zijn genomen in de resultaten voor refractie veranderingen, kunnen het gemiddelde omlaag gehaald hebben. Wat weer kan zorgen voor een vertekend beeld van de gemiddelde daling in astigmatisme.

Vasallo et al. (2012) in de propranolol groep gaf een daling van het gemiddelde astigmatisme weer van 80%, echter zijn enkel 4 patiënten meegenomen in de resultaten en is de daling niet statistisch significant. Dit maakt de daling van 1D in astigmatisme niet klinisch relevant. Bovendien kan niet veel gezegd worden over de klinische relevantie van de daling in het gemiddelde astigmatisme bij Missoi et al. (2011), welke behandelde met orale propranolol. Enkel de daling in percentages is bekend. Dit zegt hierbij niet veel, omdat de gemiddelde begin- en eindwaarde hoog of laag kan zijn en hierdoor ook de daling hoog of laag kan zijn.

## **Gemiddelde begin- eindwaarde astigmatisme / restastigmatisme**

Wanneer gekeken wordt naar de gemiddelde begin waarde van het astigmatisme lag deze hoger in de intralesionale corticosteroïden groep. De oorzaak hiervoor is niet bekend. Dit zou mogelijk kunnen komen door de grootte van de tumor, welke misschien groter was in de intralesionale corticosteroïden groep. Dat de gemiddelde beginwaarde in de orale propranolol groep lager lag, kan komen door het feit dat het hemangioom kleiner was of door de eerdere behandelingen met corticosteroïden. Of door het feit dat in 2 studies niet vermeld stond hoeveel patiënten astigmatisme hadden en de kleine patiënten aantal.

De gemiddelde eindwaarde van het astigmatisme ligt ook hoger in de behandelde patiënten met intralesionale corticosteroïden. Hierdoor is alsnog meer kans op amblyopie mogelijk. Echter dient de refractie van het goede oog vermeld te worden. Enkel Glasman et al. (2011) heeft rekening gehouden met het cornea astigmatisme en refractie astigmatisme. Dit bekent dat de overige studies geen onderscheid hebben gemaakt in het astigmatisme veroorzaakt door het hemangioom of door het refractie astigmatisme. Uit de studie van Varghese et al. (2009) is gebleken dat 69% van de kinderen onder de 2 jaar al een astigmatisme hebben van 1D of meer. Hierdoor is niet met zekerheid te zeggen of de eindwaarde van het astigmatisme nog steeds komt van het hemangioom, of dat het misschien de refractie astigmatisme was die de kinderen al hadden ondanks het hemangioom. Ook is moeilijk te zeggen of de daling van het astigmatisme in de studies komt door de natuurlijke afname van het astigmatisme bij deze kinderen of dat dit volledig door de toegediende medicatie komt.

## **Anisometropie astigmatisme**

Amblyopie is het meest voorkomend gevolg van perioculair capillair hemangioom en ontstaat vaak door anisometropie, visuele deprivatie of een combinatie van beide. De prevalentie ligt hierbij op 46-60% (Haik et al., 1994). De studies die hier rekening mee hebben gehouden, hebben anisometropie astigmatisme beschouwd als een verschil van 1.5 D of meer tussen het goede een aangedane oog. Dit zou een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van anisometropie amblyopie. Dit terwijl verschillende studies aangeven dat bij een schuine cilinderas je al kan spreken van anisometropie astigmatisme wanneer het verschil 1D of meer is (Donahue et al., 2000; PEDIG, 2002 en Stewart et al., 2004). Patiënten die vanwege het astigmatisme anisometropie ontwikkelen dienen behandeld te worden om de amblyopie tegen te gaan (Bang & Setabutr, 2010). Het is niet bekend waarom ze behandeld hebben met medicatie en of hiervoor

ook een reguliere behandeling heeft plaatsgevonden. Terwijl in studies (Cruz & Siegried, 2010) de eerste behandelingskeus ligt op een bril voorschrijven. Het is onbekend waarom ze niet op regressie hebben gewacht. Doordat de refractie waarde van het niet aangedane oog en de as niet bekend is in de studies, is de kans op amblyopie moeilijk in te schatten. Hier is ook niet voldoende rekening mee gehouden.

## **Reflectie op eigen onderzoek**

Voor dit literatuuronderzoek hebben we gebruik gemaakt van zo recent mogelijke studies. Hierbij werd de inclusie criteria voor 5 jaar gebruikt. Intralesionale corticosteroïden worden langer dan 5 jaar gebruikt, hierbij zouden waarschijnlijk studies gemist zijn die ouder waren dan 5 jaar, maar toch bruikbaar waren. Ook kan de kwaliteit verbeterd worden door studies met RCT's, echter werden deze niet gevonden. Bovendien was van belang dat ook de refractie van het andere oog werd genoemd, zodat goed gekeken kon worden naar de kans op anisometropie amblyopie. De studies zouden verder rekening gehouden moeten hebben met de grootte van de laesie, aangezien Schwartz et al. (2007) liet zien dat de grootte van het hemangioom van invloed was op het astigmatisme. Ook is niet bekend waarom per studie is gekozen voor de medicatie en of eerst is begonnen met amblyopiebehandeling. Ten slotte zou gekeken moeten worden naar de studies wat betreft het restastigmatisme en dat goed onderscheid gemaakt wordt tussen het cornea astigmatisme en refractie astigmatisme.

## **CONCLUSIE**

---

*Wat is het effect van orale propranolol in vergelijking met intralesionale corticosteroïden op de mate van astigmatisme bij kinderen jonger dan 4 jaar met een perioculair capillair hemangioom?*

Uit de resultaten blijkt dat de gemiddelde daling van het astigmatisme in dioptrieën hoger ligt bij de behandelde patiënten met intralesionale corticosteroïden. Wel was te zien dat het gemiddelde begin- en eindastigmatisme hoger lag in deze groep. Bovendien is bij deze behandelingsmethode meer gekeken naar de statistische significantie van de daling, waarbij meer studies waren waar de daling statistisch significant was. Echter bemoeilijken een aantal factoren om een sterk gefundeerde antwoord te geven op de vraag. Zo lag de gemiddelde follow-up periode hoger in de groep behandelde patiënten met intralesionale corticosteroïden, waren lage patiënten aantallen en is geen rekening gehouden met het restastigmatisme.

Tevens zijn de behandelingswijzen niet gelijk geweest in enkele studies. Ten slotte zijn het aantal deelnemers welke daadwerkelijk een astigmatisme hadden niet in elke studie benoemd.

## AANBEVELINGEN

---

### Literatuurgerichte aanbevelingen

Voor verder onderzoek zou het van belang zijn om patiënten in een groep te nemen die gelijk zijn behandeld. Hierdoor zal de vergelijking tussen beide behandelingsgroepen reëler zijn. In vervolg studies zou goed aangegeven moeten worden hoeveel patiënten daadwerkelijk astigmatisme hebben en welke richtlijn ze aanhouden om deze patiënten daadwerkelijk mee te nemen in de resultaten. De gemiddelde begin- en eindwaardes dienen hierbij ook vermeld te worden, om een duidelijk beeld te krijgen van de klinische relevantie van de daling in gemiddelde astigmatisme. Tevens zou rekening gehouden kunnen worden met de waarde van het astigmatisme bij de patiënten. Hierbij zouden de patiënten onder verdeelt kunnen worden in groepen, rekening houdend met de waarde van astigmatisme. Op deze manier zou meer voorkomen worden dat het gemiddelde astigmatisme omhoog of omlaag getrokken wordt, door patiënten met hogere of lagere waarde van astigmatisme. Bovendien is dit ook te voorkomen wanneer meerdere patiënten in de studies worden gebruikt. Ook langere follow-up periodes zijn van belang om goed te kijken naar de stabilisatie van het hemangioom, cornea en het astigmatisme. Om uiteindelijk een goede vergelijking te kunnen maken tussen beide behandelingsmethoden, zou een randomized control trial uitgevoerd kunnen worden. Waarbij corticosteroïden als interventie en propranolol als co-interventie wordt gebruikt. Ook zou een RCT gedaan kunnen worden met apart de propranolol groep en een controle groep. En hetzelfde voor corticosteroïden.

### Beroep specifieke aanbevelingen

Een goed overleg tussen de orthoptist, optometrist, oogarts en dermatoloog dient plaats te vinden om een juiste behandeling te starten. Hierbij zou de orthoptist/optometrist goed de refractie onder controle moeten houden, over een langere periode. De optometrist zou hierbij de eventuele bijwerkingen op het oog in de gaten kunnen houden. Bovendien zou rekening gehouden moeten worden met het eventuele ontwikkelen van amblyopie, wat een frequente

follow-up noodzakelijk maakt. Ten slotte zou een goed protocol met richtlijnen voor de behandeling gemaakt kunnen worden, om duidelijkheid te krijgen wanneer je start met de behandeling.

## LITERATUURLIJST

---

- Abrahamsson, M., & Sjöstrand, J. (2003). Astigmatic axis and amblyopia in childhood. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 81(1), 33-37.
- Awadein, A., & Fakhry, M. A. (2011). Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. *Clinical ophthalmology*, 5, 1135.
- Bang, G.M., & Setabutr, P. (2010). Periocular Capillary hemangiomas: Indications and Options for Treatment. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 17(2), 121-128.
- Barlow, C.F., Priebe, C.J., Mulliken, J.B., Barnes, P.D., Mac Donald, D., Folkman, J. & Ezekowitz, R.A. (1998). Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *Journal of Pediatrics*, 132(3), 527-530.
- Bruckner, A.L., & Frieden, I.J. (2003). Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(4), 477-496.
- Bruckner, A.L., & Frieden, I. J. (2006). Infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(4), 671-682.
- Buckmiller, L., Dyamenahalli, U., & Richter, G.T. (2009) Propranolol for airway hemangiomas: Case report of novel treatment. *Laryngoscope*, 119(10), 2051-2054.
- Chou, Y. S., Tai, M. C., Chen, P. L., Lu, D. W., & Chien, K. H. (2014). Impact of cylinder axis on the treatment for astigmatic amblyopia. *American journal of ophthalmology*, 157(4), 908-914.
- Cruz, O. A., & Siegfried, E. C. (2010). Propranolol treatment for periocular capillary hemangiomas. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*, 14(3), 199-200.
- Al Dhaybi, R., Superstein, R., Milet, A., Powell, J., Dubois, J., McCuaig, C., ... & Ospina, L. H. (2011). Treatment of periocular infantile hemangiomas with propranolol: case series of 18 children. *Ophthalmology*, 118(6), 1184-1188.
- Dinehart, S.M., Kincannon, J., & Geronemus, R. (2001). Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatologic surgery*, 27(5), 475-485.
- Dobson, V., Harvey, E. M., Clifford-Donaldson, C. E., Green, T. K., & Miller, J. M. (2010). Amblyopia in astigmatic infants and toddlers. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 87(5), 330.
- Donahue, S. P., Johnson, T. M., & Leonard-Martin, T. C. (2000). Screening for amblyogenic factors using a volunteer lay network and the MTI PhotoScreener: Initial results from 15,000 preschool children in a statewide effort. *Ophthalmology*, 107(9), 1637-1644.

- Drolet, B.A., Esterly, N.B., & Frieden, I.J. (1999). Hemangiomas in children. *New England Journal of Medicine*, 341(3), 173-181.
- Ehrlich, D. L., Braddick, O. J., Atkinson, J., Anker, S., Weeks, F., Hartley, T., ... & Rudeniska, A. (1997). Infant emmetropization: longitudinal changes in refraction components from nine to twenty months of age. *Optometry & Vision Science*, 74(10), 822-843.
- Fabian, I.D., Ben-Zion, I., Samuel, C., & Spierer, A. (2011). Reduction in astigmatism using propranolol as first-line therapy for periocular capillary hemangioma. *American journal of ophthalmology*, 151(1), 53-58.
- Farmacotherapeutisch kompas (2015). Corticosteroïden. Geraadpleegd op 4 mei 2015 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20corticosteroïden%20%28middelen%20bij%20allergische%20aandoeningen%29.asp>
- Farmacotherapeutisch kompas (2015). Propranolol. Geraadpleegd op 21 april 2015 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/Preparaatteksten/P/propranolol%20%28verwijzing%29.asp>
- Friling, R., Weinberger, D., Kremer, I., Avisar, R., Sirota, L., & Snir, M. (2004). Keratometry measurements in preterm and full term newborn infants. *British journal of ophthalmology*, 88(1), 8-10.
- Gawley, S. D., Bingham, E. A., & McGinnity, G. (2011). Visual outcomes of treated periocular capillary haemangiomas in childhood: a 10-year review. *Acta ophthalmologica*, 89(4), 396-401.
- Glasman, P., Chandna, A., Nayak, H., Mangat, S., & Kaye, S. (2014). Propranolol and periocular capillary hemangiomas: assessment of refractive effect. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 51(3), 165-170.
- Goggin, M. (2008). Astigmatism and periocular hemangioma. *Ophthalmology*, 115(10), 1854–1855.
- Gwiazda, J., Grice, K., Held, R., McLellan, J., & Thorn, F. (2000). Astigmatism and the development of myopia in children. *Vision research*, 40(8), 1019-1026.
- Gwiazda, J., Scheiman, M., Mohindra, I., & Held, R. (1984). Astigmatism in children: changes in axis and amount from birth to six years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25(1), 88-92.
- Haik, B.G., Karcioğlu, Z.A., Gordon, R.A., & Pechous, B.P. (1994) Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Survey of Ophthalmology*, 38(5), 399–426.
- Harvey, E. M. (2009). Development and treatment of astigmatism-related amblyopia. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 86(6), 634.

- Huynh, S. C., Kifley, A., Rose, K. A., Morgan, I. G., & Mitchell, P. (2007). Astigmatism in 12-year-old Australian children: comparisons with a 6-year-old population. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(1), 73-82.
- Janmohammed, S. R., Madern, G. C., Nieuwenhuis, K., de Laat, P. C., & Oranje, A. P. (2012). Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of peri-ocular haemangioma of infancy: still an alternative besides propranolol. *Pediatric surgery international*, 28(4), 393-398.
- Lawley, L. P., Siegfried, E., & Todd, J. L. (2009). Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatric dermatology*, 26(5), 610-614.
- Léauté-Labrèze, C., de la Roque, E., Hubiche, T., & Boralevi, F. (2008) Propranolol for severe hemangioma of infancy. *The new England Journal of Medicine*, 358, 2649–2651.
- Lloyd, I. C., Ashworth, J., Biswas, S., & Abadi, R. V. (2007). Advances in the management of congenital and infantile cataract. *Eye*, 21(10), 1301-1309.
- Manunza, F., Syed, S., Laguda, B., Linward, J., Kennedy, H., Gholam, K., . . . & Harper, J.I. (2010). Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of infants. *British Journal of Ophthalmology*, 162(2), 466–468.
- Mayer, D. L., Hansen, R. M., Moore, B. D., Kim, S., & Fulton, A. B. (2001). Cycloplegic refractions in healthy children aged 1 through 48 months. *Archives of Ophthalmology*, 119(11), 1625-1628.
- Missoi, T. G., Lueder, G. T., Gilbertson, K., & Bayliss, S. J. (2011). Oral propranolol for treatment of periocular infantile hemangiomas. *Archives of ophthalmology*, 129(7), 899-903.
- Mutti, D. O., Mitchell, G. L., Jones, L. A., Friedman, N. E., Frane, S. L., Lin, W. K., ... & Zadnik, K. (2004). Refractive astigmatism and the toricity of ocular components in human infants. *Optometry & Vision Science*, 81(10), 753-761.
- Ni, N., Guo, S., & Langer, P. (2011). Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma. *Current opinion in Ophthalmology*, 22(5), 419–425.
- Sans, V., de la Roque, E.D., Berge, J., Grenier, N., Boralevi, F., Mazereeuw-Hautier, J., ... & Léauté-Labrèze, C. (2009). Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*, 124(3), 423-431.
- Shankar, S., & Bobier, W. R. (2004). Corneal and lenticular components of total astigmatism in a preschool sample. *Optometry & Vision Science*, 81(7), 536-542.
- Sinoo, M. (2007). *Evidence based Practice: Basisbegrip onderzoek en kritisch lezen*. Ridderkerk: Luiten.
- Schwartz, S.R., Kodsi, S.R., Blei, F., Ceisler, E., Steele, M., & Furlan, L. (2007). Treatment of capillary hemangiomas causing refractive and occlusional amblyopia. *Journal of AAPOS*, 11(6), 577-583.

- Schwartz, S. R., Blei, F., Ceisler, E., Steele, M., Furlan, L., & Kodsi, S. (2006). Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 10(3), 262-268.
- Siegfried, E.C., Keenan, W.J., & Al-Jureidini, S.N. (2008). More on propranolol for hemangiomas of infancy. *The new England Journal of Medicine*, 359, 2846-2847.
- Snir, M., Reich, U., Siegel, R., Zvulunov, A., Friling, R., Goldenberg-Cohen, N., ... & Ben-Amitay, D. (2011). Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. *Eye*, 25(12), 1627-1634.
- Stewart, C. E., Moseley, M. J., Stephens, D. A., & Fielder, A. R. (2004). Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(9), 3048-3054.
- Somer, D., Budak, K., Demirci, S., & Duman, S. (2002). Against-the-rule (ATR) astigmatism as a predicting factor for the outcome of amblyopia treatment. *American journal of ophthalmology*, 133(6), 741-745.
- Varghese, R. M., Sreenivas, V., Puliyl, J. M., & Varughese, S. (2009). Refractive status at birth: its relation to newborn physical parameters at birth and gestational age.
- Vassallo, P., Forte, R., Di Mezza, A., & Magli, A. (2013). Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *American journal of ophthalmology*, 155(1), 165-170.
- Wasserman, B. N., Medow, N. B., Homa-Palladino, M., & Hoehn, M. E. (2004). Treatment of periocular capillary hemangiomas. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 8(2), 175-181.
- Weiss, A. H., & Kelly, J. P. (2008). Reappraisal of astigmatism induced by periocular capillary hemangioma and treatment with intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmology*, 115(2), 390-397.
- Wright, K.W., & Spiegel, P.H. (Eds.). (2003). *Pediatric ophthalmology and strabismus*. Springer Science & Business Media.

## AUTEURSRECHTEN

---

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

## BIJLAGEN

---

### BIJLAGE 1. BOOLEAANSE ZOEKMETHODE

|      |                                 |        |       |           |
|------|---------------------------------|--------|-------|-----------|
| # 1  | Hemangioma                      | (MeSh) | 2992  | artikelen |
| # 2  | Hemangioma, capillary           | (MeSh) | 494   | artikelen |
| # 3  | Periocular hemangioma           |        | 34    | artikelen |
| # 4  | Periocular infantile hemangioma |        | 29    | artikelen |
| # 5  | Periocular capillary hemangioma |        | 22    | artikelen |
| # 6  | # 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 |        | 34    | artikelen |
| # 7  | Propranolol                     |        | 896   | artikelen |
| # 8  | Oral propranolol                |        | 178   | artikelen |
| # 9  | # 7 OR # 8                      |        | 896   | artikelen |
| # 10 | # 6 AND # 9                     |        | 19    | artikelen |
| # 11 | Steroid                         | (MeSh) | 53538 | artikelen |
| # 12 | Corticosteroid                  |        | 24718 | artikelen |
| #13  | Intralesional steroid           |        | 218   | artikelen |
| # 12 | Intralesional corticosteroid    |        | 220   | artikelen |
| # 15 | # 11 OR # 12 OR # 13 OR # 14    |        | 59276 | artikelen |
| # 16 | # 6 AND # 15                    |        | 7     | artikelen |
| # 17 | Refract *                       |        | 19167 | artikelen |
| # 18 | Astigmatism                     | (MeSh) | 1362  | artikelen |
| # 19 | Cylinder                        |        | 853   | artikelen |
| # 20 | # 17 OR # 18 OR # 19            |        | 19986 | artikelen |
| # 21 | # 20 AND # 6                    |        | 9     | artikelen |
| # 22 | # 10 AND # 15                   |        | 4     | artikelen |
| # 23 | #6 AND #9 AND #15 AND #20       |        | 19    | artikelen |