

# Il propranololo? ... emangioma-bloccante!

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al.

**A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma**

NEJM 2015; 372: 735-46

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, multicentrico, di fase 2-3, per identificare il regime terapeutico con propranololo per via orale più efficace e sicuro nel trattamento dell'emangioma infantile proliferante.

### Popolazione

460 bambini con emangioma infantile in fase proliferativa con indicazione alla terapia sistemica (diametro della lesione minimo 1,5 cm), di età compresa tra 1 e 5 mesi, arruolati in 56 Centri in 16 paesi nel mondo. I bambini con emangiomi gravemente ulcerati, con compromissione funzionale o rischio per di vita sono stati esclusi dallo studio per ragioni etiche.

### Test diagnostico in studio

Assunzione di propranololo in 4 gruppi con regimi terapeutici diversificati per dose e durata:

- propranololo alla dose di 1 mg/kg/die in 2 dosi/die per 3 mesi + placebo per i successivi 3 mesi (Gruppo 1);
- propranololo alla dose di 1 mg/kg/die in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 2);
- propranololo alla dose di 3 mg/kg/ die in 2 dosi/die per 3 mesi + placebo per i successivi 3 mesi (Gruppo 3);
- propranololo alla dose di 3 mg/kg/ die in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 4).

### Controllo

Assunzione di placebo in 2 dosi/die per 6 mesi (Gruppo 5).

### Outcamps/Esiti

**Analisi ad interim.** Valutazione dell'efficacia dei quattro regimi terapeutici diversificati per dose e durata in termini di risoluzione completa o pressoché completa dell'emangioma alla settimana 24 nei primi 188 bambini che avevano completato le 24 settimane di trattamento per selezionare il regime terapeutico più efficace.

**Esito primario.** Valutazione dell'efficacia del regime terapeutico selezionato nell'analisi ad interim rispetto al placebo, sempre in termini di risoluzione completa o pressoché completa dello emangioma alla settimana 24.

**Esiti secondari.** Relativamente al regime terapeutico selezionato, valutazione di:

- 1) miglioramento in termini di dimensioni o iperemia dello

emangioma;

2) efficacia a lungo termine alla settimana 48;

3) sicurezza.

### Tempo

Arruolamento da febbraio 2010 a novembre 2011. Follow up fino al Novembre 2013. Follow-up di 96 settimane (durante i 6 mesi di trattamento e nelle 72 settimane successive).

### Risultati principali

Dei 460 bambini arruolati 456 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento, e di questi 323 hanno portato a termine le 24 settimane; 391 hanno intrapreso il follow-up, portato a termine da 343. L'analisi è stata effettuata per "intention to treat". Nella analisi ad interim l'esito primario è stato raggiunto nell'8% dei pazienti trattati con placebo, nel 10% dei pazienti nel gruppo 1, nel 8% dei pazienti nel gruppo 3, nel 38% dei pazienti nel gruppo 2 (P=0.004), e nel 63% dei pazienti nel gruppo 4 (P<0.001). Il regime terapeutico selezionato è stato: propranololo alla dose di 3 mg/kg/die per 6 mesi (gruppo 4). Tale dato è stato poi confermato nell'analisi finale eseguita esclusivamente nei due gruppi di bambini trattati con placebo e regime terapeutico di propranololo selezionato nell'analisi ad interim, con una percentuale di completa o pressoché completa risoluzione dell'emangioma alla settimana 24 nel 4% dei pazienti del gruppo 5 e nel 60% dei pazienti del gruppo 4 (P<0,001). Tale risultato è rimasto sovrapponibile anche nelle analisi aggiustate per età (inferiore vs superiore ai 3 mesi) e sede dell'emangioma (volto vs resto del corpo). L'esito primario è stato poi mantenuto dopo sospensione della terapia fino alla settimana 96 in 35 dei 54 bambini del gruppo 4 (65%) e in entrambi i 2 bambini del gruppo 5. D'altra parte solo 7 pazienti dei 54 (11%) che avevano ottenuto la risoluzione dello emangioma con il regime terapeutico selezionato hanno mostrato alla sospensione della terapia un peggioramento dello emangioma tale da richiedere un nuovo trattamento. Eventi avversi si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con propranololo e, in particolare per gli eventi collaterali attesi (bradicardia, ipotensione, ipoglicemia), nelle ore immediatamente successive alla somministrazione. Non è stata comunque rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi nella incidenza di eventi avversi gravi (in particolare è stato riportato un solo evento avverso grave di bradicardia).

### Conclusioni

La terapia con propranololo per via orale alla dose di 3 mg/kg/

die per 6 mesi risulta efficace nel trattamento dell' emangioma infantile non complicato a fronte di un favorevole rapporto rischio/beneficio.

### Altri studi sull' argomento

L' utilizzo del propranololo nel trattamento dell' emangioma infantile risale al 2008 ed è attualmente diffuso, nonostante sia supportato da pochi studi randomizzati controllati. Tale uso è stato basato inizialmente su alcuni case report e poi studi retrospettivi. Successivamente l'efficacia di tale trattamento è stata confermata da due studi randomizzati controllati con placebo, che però analizzavano una piccola casistica di pazienti (rispettivamente di 39 e 14 bambini) <sup>1-2</sup>.

### Che cosa aggiunge questo studio

E' il primo studio randomizzato controllato in doppio cieco che valuta 2 regimi terapeutici di propranololo (di 1 e 3 mg/kg/die) su un'ampia popolazione.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** I criteri di eleggibilità dello studio e quelli di esclusione sono definiti chiaramente. La numerosità del campione necessaria per ottenere risultati significativi è stabilita mediante precisi criteri statistici. L' assegnazione a uno dei 5 gruppi e la conseguente distribuzione dell'intervento avviene in modo randomizzato con un sistema automatizzato. I due gruppi risultano omogenei per le variabili cliniche (sesso, età, localizzazione e caratteristiche dell' emangioma).

**Esiti:** L' esito risulta ben definito, seppur in mancanza di una valutazione oggettiva, e rilevante nella gestione terapeutica dell' emangioma infantile.

**Limiti:** I limiti dichiarati dagli stessi autori sono: 1) l' esclusione dallo studio dei bambini con emangiomi ad alto rischio; 2) la mancanza di un sistema validato per la valutazione, in parte superato dalla standardizzazione tramite valutazione fotografica da parte di personale indipendente e adeguatamente formato; 3) il fatto di non includere nell'analisi la dose di 2mg/kg/die più frequentemente utilizzata nella pratica clinica.

Dai risultati si evince una risposta statisticamente significativa del trattamento con entrambi i regimi terapeutici con propranololo per la durata di 6 mesi.

Il confronto dell' efficacia dei due possibili dosaggi (1 o 3 mg/kg/die) poteva pertanto essere analizzato più approfonditamente, anche a fronte della dichiarata maggior frequenza di effetti collaterali (seppur non gravi) nei bambini trattati con la dose maggiore di propranololo.

**Conflitto di interesse:** Lo sponsor (Pierre Fabre Dermatologie) è stato coinvolto nel disegno dello studio ed è il responsabile della gestione, dell'analisi e della interpretazione dei dati e della decisione di sottomettere il lavoro alla pubblicazione. La Pierre-Fabre Dermatologie è l' azienda produttrice della formulazione pediatrica di propranololo con il nome di Hemangiolo® recentemente

approvato per il trattamento dell' emangioma infantile. Tale studio è stato di supporto alla registrazione del farmaco presso la European Medicines Agency (EMA) avvenuta il 23/4/2014. Ricordiamo che l' EMA richiede alle aziende produttrici la realizzazione di studi di RCT di efficacia contro placebo, proprio per rilasciare l' autorizzazione all' indicazione del farmaco in commercio (Pediatric Investigation Plan).

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** nonostante la gestione specialistica dermatologica dell' emangioma infantile, tale condizione è comunque relativamente frequente interessando il 3-10% dei lattanti.

**Tipo di intervento:** attuabile anche nella nostra realtà.

---

1. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66

2. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants <4 months of age. *Br J Dermatol* 2013;169:181-3.