



Raccomandazioni nazionali del Regno Unito per il monitoraggio clinico endocrinologico e della salute dell'osso in soggetti con diagnosi di DMD trattati con vamorolone e che passano dai glucocorticoidi classici al vamorolone: raccomandazioni del gruppo di lavoro Endocrine & Bone Working Group of DMD Care UK, 2025.

Questo documento è stato tradotto in italiano dal Dott. Giulio Gadaleta, Università degli Studi di Torino, la cui competenza scientifica nell'argomento ha garantito un'accurata resa linguistica e il mantenimento del valore scientifico del testo originale.

Contesto:

Il monitoraggio endocrinologico e della salute dell'osso nei soggetti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in terapia con vamorolone deve seguire le raccomandazioni cliniche esistenti per tutti i soggetti con diagnosi di DMD in terapia con glucocorticoidi classici (prednisone o deflazacort) nell'ambito delle raccomandazioni del Gruppo di lavoro sulla salute dell'ossa e il sistema endocrino di DMD Care UK. **La soppressione surrenalica (1,2)**, le fratture vertebrali (3) e l'aumento di peso (1) sono stati descritti anche in soggetti trattati con vamorolone. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'impatto del vamorolone sul rischio di fratture delle ossa lunghe e sul ritardo dello sviluppo puberale.

Il vamorolone provoca soppressione surrenalica e pertanto NON deve essere sospeso bruscamente. Se si decide di interrompere il trattamento con vamorolone, è obbligatorio eseguire un test dell'asse surrenalico.

Il vamorolone è anche un antagonista dei mineralcorticoidi. Il vamorolone NON deve essere impiegato nei protocolli di stress dosing in corso di malattia acuta.

Durante una malattia acuta, nei pazienti trattati con vamorolone è necessario controllare di frequente alti livelli di potassio. Ciò è particolarmente importante nei pazienti trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. ACE- inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi), nei quali possono verificarsi anomalie elettrolitiche simili.

All'inizio del trattamento con vamorolone o al passaggio da un glucocorticoide classico (prednisone o deflazacort) al vamorolone:

1. Informare le famiglie sul rischio di soppressione surrenalica e sui sintomi dell'insufficienza surrenalica (Tabella 1).

Tabella 1: Possibili sintomi di insufficienza surrenalica indotta da steroidi (soprattutto se i sintomi sono inspiegabili e/o di nuova insorgenza)

Perdita di appetito	Mialgia (dolori muscolari)
Nausea/vomito	Artralgia (dolori articolari)
Affaticamento	Cambiamenti dell'umore
Mal di testa	Riduzione delle capacità motorie (non in linea con la progressione naturale di malattia)
Dolore addominale	

2. Assicurarsi che sia in atto un piano terapeutico che preveda l'uso di idrocortisone per via orale (Tabella 2) in caso di malattia acuta con febbre, ad esempio....(di solito abbastanza gravi da impedire la frequenza scolastica), prima della....bifosfonati e un piano che preveda l'uso di un'iniezione intramuscolare di idrocortisone in caso di malattia grave e/o vomito (tabella 3)

Tabella 2: Dosaggio semplificato di idrocortisone orale in caso di malattia moderata sviluppato per pazienti con DMD come parte delle raccomandazioni cliniche DMD care UK

Peso corporeo	Idrocortisone
Da 10 a 25 kg	5 mg quattro volte al giorno
Da 26 a 50 kg	10 mg quattro volte al giorno
≥50 kg	15 mg quattro volte al giorno

Nota alla tabella 2: è possibile utilizzare anche il dosaggio orale giornaliero previsto in caso di malattia moderata indicato nel documento BSPED Emergency Management of Adrenal Insufficiency (Gestione delle emergenze in caso di insufficienza surrenalica). Il trattamento con vamorolone deve essere continuato seguendo il dosaggio giornaliero di idrocortisone.

Tabella 3: Dose intramuscolare di idrocortisone per malattia grave

Età	Idrocortisone IM
Meno di 1 anno	25 mg
Da 1 a 5 anni	50 mg
6 anni e oltre	100 mg

3. Effettuare una valutazione clinica al momento dell'inizio del trattamento con vamorolone (sia che si tratti del primo trattamento o del passaggio da prednisone/deflazacort) e ogni anno per i soggetti in terapia in terapia con vamorolone:

- Discutere il rischio di insufficienza surrenalica e assicurarsi che sia in atto un piano terapeutico con stress dosing in caso di malattia acuta
- Altezza (se deambulante) o misurazione segmentale di parti del corpo, ad esempio- lunghezza dell'ulna (se non deambulante)
- Peso.
- DXA per la densità ossea se di età pari o superiore a 4 anni [Si noti che i dati normativi per l'interpretazione della densità ossea DXA nei soggetti di età inferiore ai 4 anni sono limitati e che la procedura potrebbe non essere ben tollerata]. (Ripetere la DXA se la DXA precedente era stata eseguita più di 9 mesi dall'inizio o dal cambio della terapia) se si passa da prednisone/deflazacort a vamorolone)
- Valutazione delle fratture vertebrali con DXA (valutazione delle fratture vertebrali, VFA) o radiografie laterali della colonna toracolombare, comprese immagini fino a T4 [si noti che radiografie della colonna vertebrale con proiezioni laterali possono essere eseguite a può essere eseguito a qualsiasi età]. (Ripetere l'imaging laterale della colonna vertebrale se l'imaging precedente se l'esame precedente era stato eseguito più di 9 mesi dall'inizio o dal cambio della terapia) mesi se si passa da prednisolone/deflazacort a vamorolone).
- Valutazione dello sviluppo puberale se di età pari o superiore a 12 anni.
- Monitoraggio del livello di 25 idrossi-vitamina D (Ripetere l'esame del sangue se l'esame precedente era stato eseguito più di 9 mesi dall'inizio o dal cambio della terapia).

Gestione della soppressione surrenalica quando si passa dai glucocorticoidi classici (prednisone/deflazacort) al vamorolone

Si presume che tutti i soggetti affetti da DMD in trattamento con dosi giornaliere di glucocorticoidi classici (prednisone o deflazacort) soffrano di insufficienza surrenalica dovuta alla soppressione surrenalica.

- Le informazioni attualmente pubblicate mostrano che il 94,7% dei soggetti affetti da DMD trattati con 6 mg/kg al giorno di vamorolone presenta segni biochimici di soppressione surrenalica dopo 48 settimane di trattamento. Tuttavia, solo il 52,4% dei soggetti affetti da DMD trattati con 2 mg/kg al giorno di vamorolone presenta segni biochimici di soppressione surrenalica dopo 48 settimane di trattamento (2).
- Ciò suggerisce che i soggetti che passano a 6 mg/kg/die di vamorolone sono meno inclini a sviluppare sintomi di insufficienza surrenalica quando passano dai glucocorticoidi classici (prednisone o deflazacort).
- Tuttavia, vamorolone <6 mg/kg/die può essere insufficiente a prevenire i sintomi di insufficienza surrenalica quando si passa dai glucocorticoidi classici (prednisone o deflazacort).

Attualmente le informazioni sul dosaggio equivalente dei glucocorticoidi classici (prednisone o deflazacort) con il vamorolone sono limitate. I sintomi da soppressione surrenalica possono mimare i sintomi dell'insufficienza surrenalica (Tabella 1) e possono verificarsi nonostante il soggetto assuma dosi elevate di glucocorticoidi durante una riduzione graduale o possono verificarsi quando si passa dai glucocorticoidi classici al vamorolone. La soppressione surrenalica si verifica a causa della dipendenza da una dose elevata di glucocorticoidi.

Dato che il vamorolone a 6 mg/kg/die causa soppressione surrenalica in quasi tutti i soggetti, iniziare con questa dose dovrebbe essere sufficiente a compensare la soppressione surrenalica quando si passa dai glucocorticoidi classici. Tuttavia, la dose massima prescrivibile di vamorolone è di 240 mg, il che significa che per i soggetti di peso superiore a 40 kg la dose consigliata è inferiore a 6 mg/kg/die, potenzialmente non sufficiente a coprire la soppressione surrenalica. Pertanto, raccomandiamo quanto segue quando si passa dai glucocorticoidi classici al vamorolone.

Passaggio da un glucocorticoide classico (prednisone/deflazacort) a vamorolone 6 mg/kg/die

Passare direttamente dal glucocorticoide classico (giornaliero o intermittente) al vamorolone giornaliero

a 6 mg/kg/die.

- Rieducare sui protocolli di stress dosing del corticosteroide in caso di malattia acuta (Tabella 2 e Tabella 3) e sul riconoscimento dei sintomi dell'insufficienza surrenalica (Tabella 1).
- Monitorare la presenza di sintomi di insufficienza surrenalica tramite telefonata entro 7 giorni dal passaggio dal glucocorticoide classico al vamorolone (chiedere e documentare i sintomi elencati nella Tabella 1).
- Se sono presenti sintomi (inspiegabili e/o di nuova insorgenza), valutare l'opportunità di iniziare la terapia sostitutiva con idrocortisone orale (Tabella 4) per un periodo di 4 settimane. Sugerire di discuterne con l'endocrinologo.
- Interrompere la terapia sostitutiva con idrocortisone orale dopo 4 settimane. Monitorare la comparsa di sintomi di insufficienza surrenalica tramite telefonata entro 7 giorni dall'interruzione della terapia sostitutiva con idrocortisone orale.

Tabella 4: Possibile dosaggio fisiologico di idrocortisone sostitutivo da utilizzare quando si passa dal glucocorticoide classico al vamorolone, a dosaggio inferiore a 6 mg/kg/die

Peso (kg)	Dose di idrocortisone (terapia sostitutiva)
18	2.5 mg, 2.5 mg, 2.5 mg
26	5.0 mg, 2.5 mg, 2.5 mg
39	5.0 mg, 5.0 mg, 2.5 mg
54 - 69	5.0 mg, 5.0 mg, 5.0 mg
70 - 90	7.5 mg, 5.0 mg, 5.0 mg

Nota alla tabella 4: la superficie corporea stimata si basa sul peso, come indicato nel British National Formulary for Children. La dose fisiologica di idrocortisone sopra indicata fornisce circa 8-10 mg/m² di idrocortisone per ciascuna fascia di peso. Può anche essere appropriato un dosaggio più preciso in base alla superficie corporea, all'altezza e al peso, a discrezione del medico/centro. Per individui con peso <18 kg o > 90 kg, consultare un endocrinologo.

Passaggio dal glucocorticoide classico al vamorolone ma al dosaggio inferiore a 6 mg/kg/die

Passare direttamente dal glucocorticoide classico (giornaliero o intermittente) al vamorolone giornaliero alla dose prescritta prevista (< 6 mg/kg/die)

- Il primo giorno di somministrazione giornaliera di vamorolone, iniziare la terapia sostitutiva con idrocortisone orale per un periodo di 4 settimane (Tabella 4)
- Rieducare sui protocolli di stress dosing di corticosteroidi per i giorni di malattia (Tabella 2 e Tabella 3). e al riconoscimento dei sintomi dell'insufficienza surrenalica (Tabella 1).
- Monitorare la presenza di sintomi di insufficienza surrenalica tramite telefonata entro 7 giorni dal passaggio dal glucocorticoide classico al vamorolone (chiedere e documentare i sintomi elencati nella Tabella 1).
- Dopo un periodo di 4 settimane di terapia sostitutiva con idrocortisone orale, continuare con solo vamorolone giornaliero (cioè interrompere la terapia sostitutiva con idrocortisone orale).
- Monitorare la presenza di sintomi di insufficienza surrenalica tramite telefonata entro 7 giorni dalla sospensione della terapia sostitutiva con idrocortisone orale.
- Se sono presenti sintomi di insufficienza surrenalica dopo l'interruzione della terapia sostitutiva con idrocortisone orale, riprendere la terapia sostitutiva con idrocortisone orale (Tabella 4) per altre 4 settimane. Suggestire di discuterne con l'endocrinologo.

Se sono presenti sintomi compatibili con insufficienza surrenalica durante la somministrazione della terapia sostitutiva con idrocortisone orale e vamorolone, valutare l'aumento della dose di idrocortisone orale, ad esempio alla dose giornaliera per malattia acuta per alcune settimane fino alla dose giornaliera raccomandata in caso di malattia acuta per alcune (Tabella 2).

- Dopo la risoluzione dei sintomi, ridurre gradualmente la dose giornaliera di idrocortisone (Tabella 2) fino alla regolare posologia sostitutiva di idrocortisone orale (Tabella 4) in un periodo di circa 8 settimane.
- Interrompere la terapia sostitutiva con idrocortisone orale dopo 8 settimane.
- Monitorare la presenza di sintomi di insufficienza surrenalica tramite telefonata entro 7 giorni dalla sospensione della terapia sostitutiva con idrocortisone orale.

Passaggio dal vamorolone al glucocorticoide classico

- Non sono ancora disponibili linee guida sul passaggio dal vamorolone al glucocorticoide classico, che saranno sviluppate in futuro.

Sospensione del vamorolone

- A causa della soppressione surrenalica che porta all'insufficienza surrenalica, l'interruzione del vamorolone non deve avvenire in modo brusco.
- È necessario seguire un approccio graduale simile a quello adottato per l'interruzione dei glucocorticoidi classici.
- È obbligatorio eseguire un test dell'asse surrenale.

Riferimenti

1. Guglieri et al Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2022 79(10):1005-1014.
2. Ahmet A et al. Adrenal Suppression From Vamorolone and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2b Clinical Trial. J Clin Endocrinol Metab 2025 21;110(2):334-344.
3. Ward L et al The spine fracture burden in boys with DMD treated with the novel dissociative steroid vamorolone versus deflazacort and prednisone Neuromuscul Disord 2022 32 (Suppl 1): (S49 presentate a conferenze ma non sottoposti a revisione scientifica)

Autori: Dr J Wong, Prof R Padidela, Dr C Wood, Dr T Mushtaq, Dr H Katagampola, Dr V Saraff, Prof J Davies, Dr S McCarrison, R Crossley, Dr N Amin, Dr P Dharmaraj, Dr A Chesover, Dr A Cocca
(Gruppo di lavoro su endocrino e ossa, DMD Care UK)

Revisionato dal Gruppo di lavoro sui corticosteroidi, DMD Care UK.

Approvato dal Comitato clinico della Società britannica di endocrinologia pediatrica e diabete



Basato sui principi stabiliti nel protocollo PJ Nicholoff Steroid Protocol rivisto, sviluppato dal gruppo di lavoro surrenale del consorzio internazionale OPTIMIZE DMD.
Un ringraziamento speciale al Dr. A. Sbrocchi (Montreal, Canada), al Dr. A. Ahmet (Ottawa, Canada) e al Dr. D. Weber (Filadelfia, Stati Uniti) per i loro commenti critici.

Versione 1 (10 marzo 2025); data di revisione intermedia 10 marzo 2026



DMD Care UK è un'iniziativa collaborativa tra il John Walton Muscular Dystrophy Research Centre dell'Università di Newcastle e Duchenne UK, integrata nella rete britannica North Star Network.

È finanziata da Duchenne UK, Duchenne Research Fund e Joining Jack.

Figura 1: Passaggio da un glucocorticoide classico (prednisone/deflazacort) a vamorolone 6 mg/kg/die

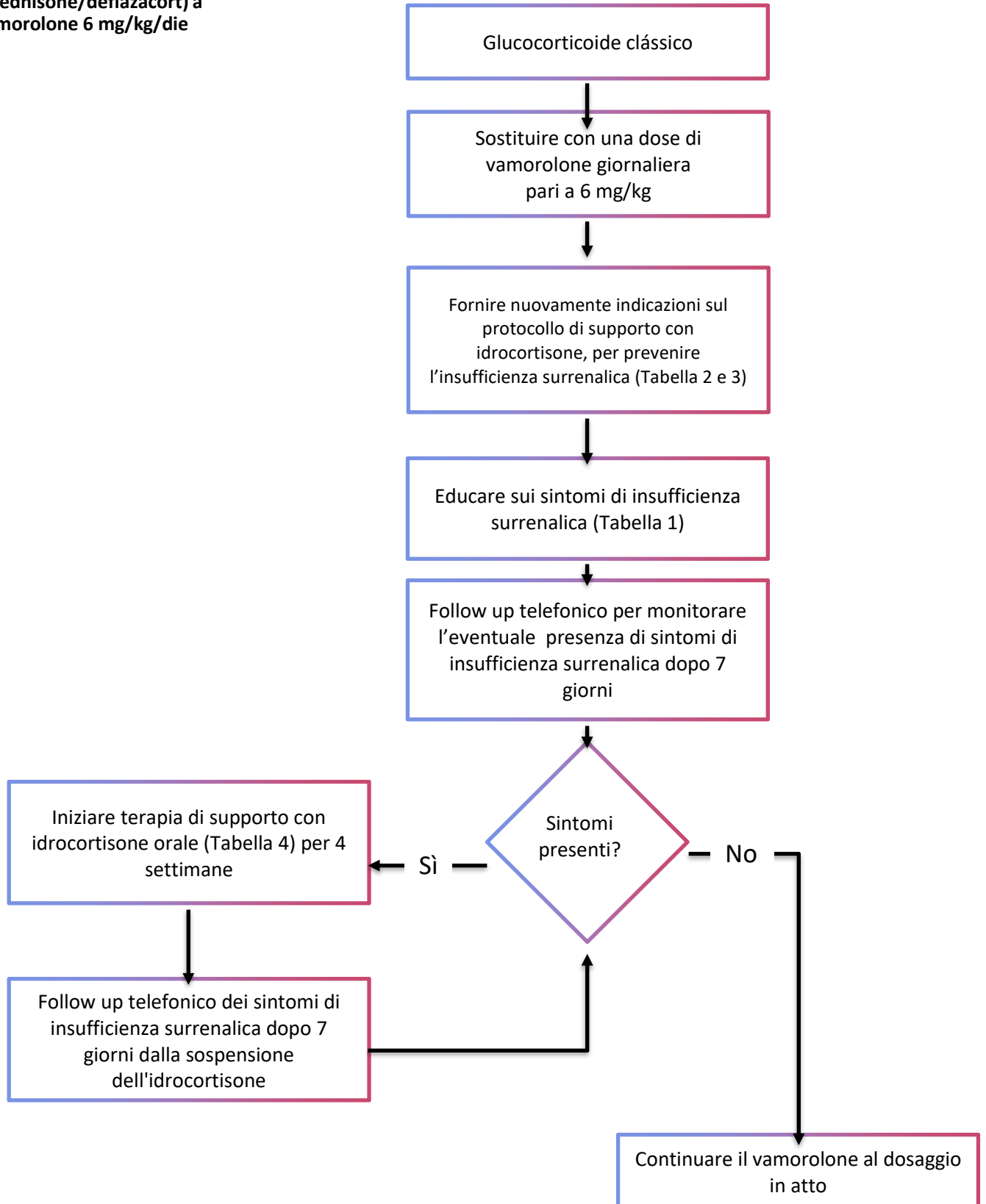


Figura 2: Passaggio da un glucocorticoide classico al vamorolone, ma a dosi inferiori di 6 mg/kg/die

