

## **CORTICOSTEROIDI NELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE:**

### **Standard di cura della DMD Care UK**

**Michela Guglieri (Chair)<sup>1</sup>, Giovanni Baranello<sup>2</sup>, Jen Dunne<sup>3</sup>, Sam Geuens<sup>4</sup>, Iain Horrocks<sup>3</sup>, Alex Johnson<sup>5</sup>, Adnan Manzur<sup>2</sup>, Ros Quinlivan<sup>6</sup>, Emily Reuben<sup>5</sup>, Anna Sarkozy<sup>2</sup>, Tracey Willis<sup>7</sup>, Sze Choong Wong<sup>3</sup>, Claire Wood<sup>1</sup>, Anne-Marie Childs<sup>8</sup>**

**Con il supporto: Cathy Turner<sup>1</sup>, Adam Kerr<sup>1</sup>**

### **Consulenza e contributi da parte della rete britannica North Star Network**

<sup>1</sup>John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>2</sup>Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, UK; <sup>3</sup>Royal Hospital for Children Glasgow, UK; <sup>4</sup>University Hospitals Leuven, Belgium; <sup>5</sup>Duchenne UK, London, UK; <sup>6</sup>National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; <sup>7</sup>The Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital, Oswestry, UK; <sup>8</sup>Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

### ***Alcuni chiarimenti sulla terminologia e sull'ambito di applicazione***

Le presenti raccomandazioni si riferiscono all'uso dei corticosteroidi (deflazacort, prednisone e vamorolone) nelle persone affette da distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Sebbene alcune delle informazioni possano essere applicabili anche alle rare donne affette da DMD trattate con corticosteroidi, la mancanza di evidenze in questa popolazione rende difficile lo sviluppo di linee guida specifiche.

Nel corso del documento, il termine corticosteroidi (CS) **si riferisce a tutti i corticosteroidi, compreso il vamorolone**, salvo diversamente specificato. Fino a poco tempo fa, i corticosteroidi utilizzati nel Regno Unito per il trattamento della DMD erano il deflazacort e il prednisolone, qui denominati "corticosteroidi classici".

Il prednisolone è la formulazione disponibile nel Regno Unito. È molto simile al prednisone utilizzato in alcuni altri paesi, tra cui gli Stati Uniti e l'Italia. Il prednisone viene convertito dagli enzimi epatici in prednisolone prima di agire. Quando ci riferiamo all'uso del vamorolone nei pazienti affetti da DMD, si tratta sempre di un uso quotidiano.

### **Benefici dei corticosteroidi nella DMD**

Il trattamento con CS (tradizionalmente prednisone o deflazacort) è raccomandato come standard terapeutico consolidato per la DMD (1,2).

Il primo studio clinico sull'efficacia dei CS nella DMD è stato pubblicato nel 1989 (3) e diversi studi successivi hanno confermato la sua capacità di ritardare la progressione della malattia (1,4–11).

I benefici dei CS sulla forza e sulla funzione muscolare nella DMD variano da persona a persona e dipendono da diversi fattori, tra cui l'età in cui viene iniziato il trattamento, la funzione muscolare di base, il regime terapeutico, ecc. Una sintesi dei benefici riconosciuti dei CS classici nella DMD è riportata nel riquadro 1.

31 marzo 2025

### ***Aggiunta del vamorolone come opzione terapeutica ai corticosteroidi classici***

Il vamorolone è uno steroide più recentemente sviluppato per il trattamento della DMD e potenzialmente altre condizioni infiammatorie. Nel Regno Unito, il vamorolone è stato approvato dal

NICE nel gennaio 2025 come opzione terapeutica per i pazienti affetti da DMD di età pari o superiore a 4 anni e ora si aggiunge come terza opzione quando si considera il trattamento con CS per la DMD come parte dello standard di cura ([www.nice.org.uk/guidance/ta1031](http://www.nice.org.uk/guidance/ta1031)).

Il vamorolone è descritto come un "corticosteroide dissociativo" in quanto è previsto che mantenga i benefici terapeutici dei corticosteroidi classici, riducendo al contempo alcuni degli effetti collaterali (12). Una sintesi dei dati di efficacia del vamorolone è riportata nel riquadro 2.

Il vamorolone ha un'azione antinfiammatoria simile al prednisone e al deflazacort (attività di *trans-repressione* in quanto mediata dalla *repressione* di una specifica via infiammatoria, quella di NF-κB).

Il vamorolone non mostra affinità per il sito di legame del recettore ai glucocorticoidi (GRE), che si ritiene sia responsabile di alcuni effetti collaterali dei CS.

A differenza dei CS classici, il vamorolone è un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), come lo spironolattone e l'eplerenone. Pertanto, NON può essere utilizzato nei protocolli di stress dosing in caso di malattia acuta (vedi Tabella 1). I potenziali effetti cardioprotettivi del vamorolone devono ancora essere studiati.

I CS classici sono stati utilizzati per il trattamento della DMD dalla fine degli anni '90, con dati approfonditi sui loro effetti a breve e lungo termine sulla funzione muscolare.

Al contrario, ad oggi sono stati pubblicati solo dati sull'esposizione al vamorolone a breve/medio termine in bambini piccoli affetti da DMD e deambulanti (6 mesi in uno studio controllato con placebo e prednisone e fino a 30 mesi in uno studio in aperto sul prednisone vs. un gruppo di controllo esterno) (13-15).

Dati in merito alla sicurezza e all'efficacia a lungo termine del vamorolone non sono ancora disponibili. Inoltre, le evidenze finora disponibili relative al trattamento di bambini più grandi e giovani adulti o non deambulanti con DMD che non hanno mai assunto steroidi sono limitati. Allo stesso modo, non esistono ad ora dati sugli effetti (sicurezza ed efficacia) del passaggio al vamorolone dopo aver assunto prednisone o deflazacort sul lungo termine.

Si prevede che nei prossimi anni saranno disponibili ulteriori evidenze sull'efficacia a lungo termine e sul profilo di sicurezza del vamorolone nella DMD, in pazienti di età diverse e in stadi diversi della malattia, a seguito dell'approvazione dell'uso del vamorolone in una più ampia popolazione di pazienti con DMD in diversi paesi.

### **RIQUADRO 1: Dati di efficacia dei corticosteroidi classici nella DMD**

I CS classici (prednisone o deflazacort), somministrati quotidianamente o in modo intermittente nella DMD, hanno dimostrato di:

- **Migliorare la forza muscolare e la funzione motoria degli arti inferiori**, misurate in base al tempo necessario per alzarsi da terra, al tempo necessario per camminare/correre per 10 metri e alla valutazione con la scala North Star (NSAA) (7,16). Se iniziata precocemente (prima dei 6 anni di età) e somministrata quotidianamente, la terapia con CS può portare a un miglioramento della forza muscolare e all'acquisizione di nuove abilità motorie (ad esempio saltare), seguito da un rallentamento del declino rispetto ai pazienti che non hanno mai assunto CS. Il miglioramento può essere osservato già entro 3 mesi dall'inizio del trattamento e può continuare fino a 18 mesi dopo l'inizio del trattamento (9,17).
- **Ritardare la perdita della deambulazione** di circa 3 anni (7).
- **Ritardare la perdita della funzionalità degli arti superiori**, misurata dalla capacità di portare le mani sopra la testa, portare le mani alla bocca e utilizzare funzionalmente le mani (18).
- **Rallentare il declino della funzione respiratoria** (5,6,19,20).
- **Ritardare l'insorgenza e rallentare la progressione della cardiomiopatia** (6,21).
- **Ritardare o prevenire lo sviluppo di una scoliosi severa** che talora richiede un intervento chirurgico (10,11).
- **Prolungare la sopravvivenza**. L'implementazione di standard di cura multidisciplinari, tra cui il trattamento con CS, il supporto respiratorio meccanico e la terapia cardioattiva, ha migliorato significativamente l'aspettativa di vita, che attualmente è in media di 28 anni (22).

## **RIQUADRO 2: Dati di efficacia del vamorolone nella DMD**

- Il vamorolone assunto quotidianamente ha dimostrato un'efficacia simile al prednisone somministrato quotidianamente in diverse scale funzionali a 6 mesi\*(15). Il vamorolone ha anche dimostrato di avere un'efficacia simile rispetto alle coorti di controllo storiche trattate con diversi tipi e regimi di CS fino a 30 mesi\*\* (13).
- Il vamorolone a 2 mg/kg/die è meno efficace del vamorolone a 6 mg/kg/die; la dose più bassa determina un miglioramento inferiore nelle scale funzionali motorie a 12 mesi dopo l'inizio del trattamento (14).
- Non è ancora disponibile un confronto dell'efficacia a lungo termine. Ad oggi non sono stati pubblicati confronti di efficacia tra vamorolone e deflazacort o con regimi intermittenti di CS.
- I miglioramenti osservati dopo 6 mesi di trattamento quotidiano con prednisone in pazienti piccoli che non avevano mai assunto steroidi sono stati mantenuti quando si è passati al vamorolone 6 mg/kg/die (14). Non sono ad ora disponibili informazioni pubblicate sull'efficacia del passaggio al vamorolone dopo aver assunto prednisone o deflazacort a lungo termine (14).
- Sebbene attualmente non vi siano evidenze di efficacia del vamorolone sulla funzionalità cardiaca e respiratoria nella DMD, non vi è motivo di ritenere che sia significativamente diversa da quella osservata con il deflazacort o il prednisone. Ciò dovrebbe valere anche per l'impatto del vamorolone su altre complicanze della DMD, come la scoliosi.

\* Studio VISION DMD, vamorolone 6 mg/kg/die vs. prednisone 0.75 mg/kg/die a 6

mesi dall'inizio del trattamento; misure di outcome: tempo necessario per alzarsi dal pavimento, distanza percorsa in 6 minuti, tempo necessario per correre/camminare 10 metri, tempo necessario per salire 4 gradini, punteggio totale NSAA.

\*\* Studio LTE, vamorolone vs. diversi CS (qualsiasi tipo, dose e regime) rispetto alla storia naturale CINRG e alla coorte UK North Star. Misure di outcome: tempo necessario per alzarsi dal pavimento, distanza percorsa in 6 minuti, tempo necessario per correre/camminare 10 metri, tempo necessario per salire 4 gradini, punteggio totale NSAA.

## **C: Considerazioni sugli effetti collaterali dei corticosteroidi nella DMD**

1. Tutti i tipi e regimi di CS sono associati a effetti collaterali.
2. I più comuni sono riportati nel Riquadro 3.
3. L'esperienza clinica indica che gli effetti collaterali variano in modo significativo da individuo a individuo, sia in termini di gravità che di timing di insorgenza dopo l'inizio del trattamento. Questi aspetti di variabilità interindividuale devono essere chiariti alle famiglie.
4. Non tutti i pazienti sperimenteranno tutti gli effetti collaterali, ma il rischio aumenta in relazione alla dose cumulativa totale. Il rischio e la gravità degli effetti collaterali aumentano quindi con la dose, la durata del trattamento, il regime terapeutico (quotidiano vs. intermittente), ma anche in base alla suscettibilità individuale.

5. La rilevanza e la gravità dello stesso effetto collaterale possono variare da individuo a individuo, da famiglia a famiglia e nel corso del tempo nello stesso individuo. Ciò riflette diversi fattori demografici, psicosociali, di crescita, di storia naturale di malattia nel tempo e di priorità personali. Ad esempio, l'impatto sull'aspetto fisico (caratteristiche cushingoidi, aumento di peso, arresto della crescita, ritardo puberale) può essere più importante per i pazienti durante l'adolescenza, mentre l'altezza può diventare meno importante dopo la perdita della deambulazione.

6. L'impatto dei CS sulla salute delle ossa e l'aumento del rischio di fratture sono spesso una delle principali preoccupazioni dei genitori e possono influire in modo significativo sulla capacità di deambulare.

7. Alcuni effetti collaterali (ad esempio aumento di peso, salute delle ossa, ritardo puberale) possono essere mitigati da interventi specifici, mentre altri possono essere più difficili da gestire e non avere interventi o trattamenti efficaci (ad esempio ritardo della crescita). Tabella 1.

### **Riquadro 3: Profilo degli effetti collaterali dei corticosteroidi nella DMD**

#### ***Effetti collaterali dei CS che possono essere osservati nei primi 6 mesi dall'inizio del trattamento***

- Insufficienza surrenalica
- Cambiamenti comportamentali (ad esempio, irritabilità, labilità emotiva, aggressività, insonnia)
- Aumento di peso
- Reflusso gastroesofageo e dolore epigastrico
- Immunosoppressione (aumento del rischio di infezioni)
- Ipertensione

#### ***Altri effetti collaterali che possono essere osservati in aggiunta ai precedenti in seguito all'esposizione cumulativa:***

- Aspetto cushingoide
- Ritardo della crescita\*\*
- Demineralizzazione ossea e aumento del rischio di fratture
- Ritardo puberale
- Altri sintomi gastrointestinali (ad es. ulcera peptica)
- Cataratta
- Crescita eccessiva dei peli (ipertricosi)
- Infezioni cutanee
- Altri cambiamenti cutanei (ad es. fragilità cutanea)
- Iperglicemia

\*Ad oggi sono stati pubblicati solo i dati relativi a un'esposizione al vamorolone fino a 30 mesi; pertanto, l'impatto del vamorolone su molti effetti collaterali correlati all'esposizione cumulativa alla dose (ad esempio, ritardo puberale, cataratta, insulino-resistenza, alterazioni cutanee) non è ancora noto.

\*\* Non è stato osservato alcun arresto della crescita nei ragazzi trattati con vamorolone fino a 30 mesi dopo l'inizio del trattamento, mentre tale effetto è ben descritto con prednisone e deflazacort.

## **C: Corticosteroidi nella DMD: Principi generali per la cura clinica**

1. La terapia con CS dovrebbe essere discussa con tutte le famiglie con diagnosi di DMD. Ciò dovrebbe avvenire al momento della diagnosi (o subito dopo). Sebbene sia noto che la terapia con CS è associata a diversi effetti collaterali, l'effetto sulla funzione motoria, sulla funzione respiratoria e cardiaca e sulla sopravvivenza complessiva è ben consolidato e giustifica la raccomandazione di routine al trattamento (Riquadri 1-2).
2. La decisione relativa alla terapia con CS è un processo. È necessario tenere conto dell'impatto che una diagnosi recente di DMD può avere sulla capacità delle famiglie di elaborare le informazioni. Le informazioni devono essere chiare e potrebbero dover essere fornite in più fasi. Si raccomanda di integrare la discussione con informazioni scritte chiare, al fine di facilitare il processo decisionale e garantire la fiducia e il coinvolgimento della famiglia (un modello di lettera per le famiglie è riportato nell'Appendice C e uno per i medici di base nell'Appendice D). Le famiglie dovrebbero essere indirizzate verso fonti di informazione valide e affidabili, tra cui le linee guida sui corticosteroidi per le famiglie della DMD Care UK ([www.dmdcareuk.org](http://www.dmdcareuk.org)).
3. Le decisioni relative alla terapia con corticosteroidi (inizio/regime/tipo) possono essere difficili perché spesso sono viste come una scelta o un "compromesso" tra diverse conseguenze negative (valutando la perdita di funzionalità rispetto a effetti collaterali significativi o incertezze).
4. Le priorità delle famiglie e dei pazienti variano e devono essere esaminate e discusse. Il rapporto benefici ed effetti collaterali non sarà lo stesso per tutti i pazienti e le famiglie o nelle diverse fasi della vita.
5. Lo stesso CS potrebbe non essere adatto a tutti e la scelta ottimale del CS potrebbe cambiare nel tempo e in base alla risposta individuale e agli effetti collaterali.
6. Il nostro obiettivo è quello di dare priorità ad alcuni regimi di CS per la pratica clinica e armonizzare l'assistenza sulla base delle evidenze attuali. È tuttavia noto che mancano evidenze solide (ad esempio provenienti da studi randomizzati e controllati) sui risultati a lungo termine (sia di efficacia che sugli effetti collaterali) dei diversi tipi e regimi di CS. Ciò significa che vi sono dei limiti nella discussione con le famiglie. Questo aspetto dovrebbe essere chiarito durante i colloqui con le stesse.
7. È importante che queste raccomandazioni siano riviste regolarmente e aggiornate man mano che nuovi dati diventano disponibili, in particolare sul vamorolone, e che tali dati siano spiegati chiaramente ai pazienti e alle famiglie.
8. I dati emergenti nei pazienti non deambulanti e adulti supportano la continuazione del trattamento con CS dopo la perdita della deambulazione per ritardare la perdita di funzionalità degli arti superiori e rallentare il declino della funzione respiratoria e cardiaca. Tuttavia, mancano prove relative al tipo/regime e alla dose ottimali di CS in queste popolazioni e ciò potrebbe dipendere dai loro effetti collaterali.

9. Le famiglie devono essere informate sulla soppressione surrenalica non appena viene prescritto un CS e la comprensione deve essere verificata/aggiornata periodicamente durante le visite di controllo. La fornitura di idrocortisone di emergenza da somministrare a casa deve essere discussa e offerta secondo gli standard di cura (23).

Una volta iniziato il trattamento con CS, le famiglie devono essere incoraggiate a utilizzare l'app Emergency Care, le schede di allerta relativa agli steroidi in cronico e i braccialetti di allerta ([www.dmdcareuk.org](http://www.dmdcareuk.org)).

10. I CS non devono essere interrotti bruscamente o sospesi durante una malattia acuta (ad es. infezione polmonare) a causa del rischio di crisi surrenalica e del possibile impatto sulla funzione respiratoria. Durante una malattia acuta potrebbe essere necessario un supplemento di CS (23). La decisione di sospendere il trattamento deve essere discussa con lo specialista neuromuscolare e con il coinvolgimento di un team multidisciplinare, compreso l'endocrinologo, per fornire le indicazioni appropriate sul processo di sospensione.

11. Considerazioni chiave per il passaggio dal CS classico al vamorolone sono fornite nelle linee guida nazionali del Regno Unito sul "[monitoraggio clinico degli aspetti endocrinologici e di salute dell'osso in pazienti con DMD in terapia con vamorolone](#)" sviluppate dal Gruppo di lavoro Endocrinologico e di Salute dell'Osso di DMD Care UK (24).

#### **D: Inizio del trattamento**

1. Sulla base delle conoscenze attuali, i CS dovrebbero essere iniziati tra i 4 e i 6 anni di età e si raccomanda di iniziare il trattamento precocemente (4-5 anni) per ottimizzarne i benefici. Al momento non vi sono prove sufficienti per giustificare l'inizio del trattamento prima dei 4 anni di età, in considerazione dei potenziali effetti collaterali a lungo termine.

2. L'inizio del trattamento prima dei 4 anni può essere preso in considerazione in casi individuali, o quando, ad esempio, può essere un fattore determinante per la partecipazione a studi clinici. Si noti che il vamorolone è approvato nel Regno Unito solo per pazienti di età pari o superiore a 4 anni.

3. La terapia con CS può talvolta essere avviata dopo i 6 anni di età (ad esempio a causa di una diagnosi tardiva o per scelta dei genitori). L'inizio del trattamento dopo i 6 anni di età è comunque raccomandato, ma potrebbe non essere altrettanto efficace (ad esempio, potrebbe non determinare un miglioramento delle performance motorie, ma piuttosto una stabilizzazione o un rallentamento del declino della funzione muscolare). Questo aspetto dovrebbe essere discusso con le famiglie per gestire le aspettative.

4. L'inizio del trattamento in pazienti non deambulanti può essere preso in considerazione in casi selezionati per rallentare il declino della funzionalità degli arti superiori e/o respiratoria, sebbene i dati disponibili per valutare in modo affidabile i benefici attesi e il profilo degli effetti collaterali in questa popolazione siano limitati.

5. I CS dovrebbero essere assunti al mattino per imitare il ritmo circadiano (anche se le prove a sostegno di questa teoria sono scarse e dovrebbero essere discusse su base individuale). I CS dovrebbero essere sempre assunti a stomaco pieno per ridurre il rischio di disturbi gastrointestinali. In caso di problemi comportamentali, talora può essere presa in considerazione la somministrazione serale, ma i medici dovrebbero discutere la possibilità che ciò causi insonnia.

6. È necessario considerare la compliance della famiglia e la loro capacità di gestire gli eventi avversi e potrebbe essere necessario ritardare il trattamento fino a quando non siano messe in atto misure

di supporto al nucleo familiare. La mancata compliance al trattamento può rappresentare una controindicazione a tutti i CS a causa del rischio associato di crisi surrenalica se il trattamento non viene assunto come prescritto.

7. La presenza di problemi comportamentali preesistenti o di difficoltà di apprendimento non costituisce una controindicazione assoluta ai CS. Le famiglie devono essere informate della possibilità di un peggioramento del comportamento al momento dell'inizio dei CS e deve essere presa in considerazione la possibilità di ricorrere a un ulteriore sostegno psicologico.

### **E: Tipo e regime di corticosteroidi**

1. All'inizio del trattamento (tra i 4 e i 6 anni), il regime terapeutico raccomandato è giornaliero (prednisone, deflazacort o vamorolone). Questa raccomandazione si basa sulle conoscenze attuali, che dimostrano che i regimi terapeutici giornalieri sia con prednisone che con deflazacort sono associati a effetti migliori sulla funzione motoria rispetto al prednisone somministrato per 10 giorni consecutivi seguiti da 10 giorni di pausa. Per l'uso quotidiano, non vi è alcuna differenza significativa di efficacia tra prednisone e deflazacort nei primi 3 anni di trattamento. Il vamorolone è stato testato solo come trattamento quotidiano e si raccomanda quindi di prescriberlo solo con questo regime. Il vamorolone quotidiano alla dose di 6 mg/kg/die ha mostrato un'efficacia simile ai CS classici in varie misure di funzione motoria a 6 mesi e fino a 30 mesi (vedi Riquadro 2) (13-15). Il Riquadro 5 riassume i controlli di base raccomandati prima dell'inizio del trattamento con CS nella DMD.

2. Alcuni studi osservazionali che hanno coinvolto pazienti più grandi suggeriscono una migliore funzione motoria nei pazienti trattati con deflazacort rispetto al prednisone, tuttavia questi risultati non sono stati confermati da altri studi. Il prednisone (o deflazacort) 10 giorni sì/10 giorni no è stato utilizzato nella pratica clinica e potrebbe essere considerato come alternativa, in base alle preferenze della famiglia e dopo un'attenta discussione sulle evidenze relative alle differenze dei benefici e degli effetti collaterali (Riquadro 1 e Tabella 1).

3. Attualmente non ci sono evidenze sufficienti a supporto dell'utilizzo di altri regimi terapeutici di CS. La mancanza di dati solidi, a lungo termine e longitudinali sul loro uso rende difficile fornire alle famiglie consigli sui benefici e sugli effetti collaterali attesi e rende la gestione più difficile e arbitraria. I regimi intermittenti di vamorolone non sono stati testati e non sono raccomandati nella pratica clinica.

4. I pazienti che non seguono un regime giornaliero di CS devono essere sottoposti a revisione periodica del trattamento e si deve prendere in considerazione la possibilità di passare al CS giornaliero (Riquadro 4). Ciò deve avvenire caso per caso, tenendo conto dei benefici attesi, dello stato funzionale, del profilo degli effetti collaterali e delle preferenze della famiglia/del paziente. Il potenziale impatto dei regimi alternativi sull'idoneità alla partecipazione ad eventuali trial clinici deve essere discusso con le famiglie.

5. I profili degli effetti collaterali differiscono tra i vari tipi e regimi di CS, ma i dati disponibili per confrontare i loro effetti collaterali a lungo termine sono limitati (Tabella 1). Il profilo degli effetti collaterali a lungo termine del vamorolone rispetto al prednisone e al deflazacort non è noto. Inoltre, non ci sono prove sufficienti sull'impatto del cambiamento del tipo di CS (incluso il passaggio al/dal vamorolone) e del regime terapeutico con CS sull'efficacia e sugli effetti collaterali dopo un trattamento a lungo termine con CS, il che rende difficile la discussione con i pazienti e le famiglie.

Gli effetti collaterali dei CS e il confronto tra i diversi tipi e regimi sono riassunti nella Tabella 1. Il vamorolone non è stato associato a ritardi nella crescita e ha mostrato un impatto meno negativo sulla salute delle ossa rispetto al prednisone e al deflazacort somministrati giornalmente, rendendosi quindi potenzialmente preferibile nei bambini piccoli. Il deflazacort è associato a un aumento di peso

inferiore rispetto al prednisone e potrebbe essere preferibile per i bambini con un BMI elevato preesistente al momento dell'inizio del trattamento. Il passaggio da un CS a un altro (ad esempio da prednisone a deflazacort; da prednisone o deflazacort a vamorolone) e viceversa può essere giustificato nel tentativo di gestire gli effetti collaterali, ad esempio nei pazienti per i quali aumento di peso è l'effetto collaterale o la preoccupazione principale. Tuttavia, il paziente e la famiglia devono essere informati del potenziale impatto su altri effetti collaterali (vedere Tabella 1).

6. Il passaggio da un regime giornaliero a uno di 10 giorni di trattamento/10 giorni di sospensione non è consigliabile a causa del rischio di crisi surrenalica e sindrome da sospensione degli steroidi (Riquadro 4). Potrebbe essere preso in considerazione in singoli casi per gestire gli effetti collaterali, ma deve sempre essere discusso con un endocrinologo. Il paziente e la famiglia devono essere informati del potenziale impatto sulla funzionalità motoria e della mancanza di prove relative a differenze su alcuni effetti collaterali (vedere Tabella 1).

8. Il rischio di sindrome da insufficienza surrenalica è dose-dipendente e deve essere tenuto in considerazione anche quando si passa dal prednisone o dal deflazacort al vamorolone. Per indicazioni sul passaggio, consultare "[monitoraggio clinico degli aspetti endocrinologici e di salute dell'osso in pazienti con DMD in terapia con vamorolone](#)" (24).

9. Al momento del passaggio da e a qualsiasi tipo e/o regime di CS, eseguire le valutazioni semestrali (Riquadro 6) per raccogliere i dati di base. Se si passa al vamorolone (Appendice A), assicurarsi di avere a disposizione esami del sangue aggiornati che includano la funzionalità epatica e gli elettroliti in particolare nei soggetti in terapia con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (ad es. eplerenone, spironolattone).

#### **Riquadro 4 – Considerazioni da tenere presente quando si cambia il tipo o il regime di corticosteroidi**

- Non vi sono controindicazioni nel passaggio dal prednisone al deflazacort o viceversa e il cambiamento può essere effettuato da un giorno all'altro senza necessità di riduzione graduale del dosaggio. Tuttavia, la dose potrebbe essere modificata (0.75 mg di prednisone: 0.9 mg di deflazacort).
- Il dosaggio equivalente di prednisone o deflazacort con vamorolone non è noto. Il rischio di sindrome da insufficienza surrenalica deve essere preso in considerazione quando si passa dal prednisone o dal deflazacort al vamorolone ed è dose-dipendente.
- Non vi sono controindicazioni nel passaggio da un regime di 10 giorni di assunzione/10 giorni di sospensione a regimi giornalieri e il cambiamento non richiede un passaggio graduale.
- Il passaggio da un regime giornaliero a uno di 10 giorni di assunzione/10 giorni di sospensione non è consigliato ed è più problematico a causa del rischio di crisi surrenalica e sindrome da sospensione degli steroidi, richiedendo un'attenta riduzione graduale. Questo aspetto deve essere discusso in anticipo con un endocrinologo.
- Quando si passa da un tipo di CS a un altro o da un regime terapeutico a un altro, è necessario discutere sempre con il paziente/la famiglia l'impatto sui benefici e sugli effetti collaterali.
- Sulla base dell'esperienza clinica e del parere degli esperti, nel breve termine l'impatto sugli effetti collaterali è probabilmente limitato al peso (maggiore aumento di peso con il prednisone rispetto al deflazacort) e al comportamento (possibile effetto peggiore con il prednisone rispetto al deflazacort), mentre le differenze su altri effetti collaterali potrebbero diventare evidenti solo dopo un'esposizione a lungo termine (mesi/anni). Tuttavia, mancano evidenze di efficacia e degli effetti collaterali derivanti dal passaggio da un tipo o regime di CS all'altro.
- Sulla base delle evidenze attuali, il passaggio dal prednisone al vamorolone dopo un breve periodo di trattamento dovrebbe comportare un miglioramento della crescita lineare (nei bambini) e della salute delle ossa. Tuttavia, l'effetto del passaggio dal prednisone o dal deflazacort al vamorolone dopo un'esposizione a lungo termine è sconosciuto.
- Il potenziale impatto sui benefici e sugli effetti collaterali del passaggio alla dose raccomandata di vamorolone ([6 mg/kg/die](#) o 240 mg/die se il peso corporeo è  $\geq 40$ kg) deve essere discusso con la [famiglia](#) (Appendice C).

#### **F: Dose**

1. All'inizio del trattamento, i CS devono essere prescritti alla dose ottimale (0.75 mg/kg/die di prednisone o 0.9 mg/kg/die di deflazacort o 6 mg/kg/die di vamorolone) per consentire il massimo beneficio e l'identificazione precoce dei pazienti che non rispondono al trattamento. Se si inizia con una dose inferiore e non si osserva un chiaro beneficio clinico, sarà difficile valutare se ciò sia dovuto a una dose inadeguata o alla mancanza di risposta al trattamento (Sezione J).
2. La dose deve essere rivalutata ad ogni visita, in base al peso recente. Nei ragazzi deambulanti, le dosi devono essere mantenute il più possibile vicine alla dose raccomandata per kg di peso corporeo (senza superare la dose massima raccomandata - vedere il punto 4 di seguito) in base al rapporto tra

benefici ed effetti collaterali (vedere Tabella 1).

3. Esistono alcune evidenze limitate che nei pazienti deambulanti dosi inferiori a 0.3 mg/kg/die di prednisolone (0.4 mg/kg/die di deflazacort) siano sub-terapeutiche in quanto associate a un effetto minore sulla forza e sulla funzione muscolare, ma possano comunque causare effetti collaterali. Analogamente, nei pazienti deambulanti, il vamorolone 2 mg/kg/die si è dimostrato meno efficace del prednisone quotidiano e del vamorolone 6 mg/kg/die.

4. Le dosi massime raccomandate sono 30 mg/die di prednisolone, 36 mg/die di deflazacort (1) e 240 mg/die di vamorolone ([www.nice.org.uk/guidance/ta1031](http://www.nice.org.uk/guidance/ta1031)).

5. Attualmente non esistono linee guida sulla dose ottimale di CS nei pazienti non deambulanti e negli adulti con DMD (vedere la sezione H).

6. Attualmente non esiste un consenso internazionale sugli aggiustamenti della dose di CS in risposta agli effetti collaterali. In assenza di raccomandazioni basate su evidenze scientifiche solide, è possibile utilizzare come riferimento le linee guida pubblicate dallo studio FOR DMD, che hanno portato ad una buona tollerabilità complessiva del CS almeno nei primi tre anni di trattamento (16,25).

7. Esistono prove limitate riguardo all'impatto della riduzione della dose o della sospensione dei CS sugli effetti collaterali dopo un trattamento a lungo termine, il che rende difficile la discussione con i pazienti e le famiglie. L'esperienza clinica suggerisce che alcuni effetti collaterali (ad esempio aumento di peso, aspetto cushingoide, problemi comportamentali causati dai CS) possono migliorare dopo la riduzione della dose o la sospensione. Tuttavia, raramente sono completamente reversibili e il grado di miglioramento varia da paziente a paziente, in base al tempo di esposizione ai CS, all'età e ad altri fattori di rischio individuali, e non può quindi essere del tutto prevedibile. Questo aspetto deve essere spiegato chiaramente alle famiglie. Sono necessari ulteriori studi/dati per fornire prove a sostegno di queste osservazioni cliniche.

## **G: Monitoraggio e gestione**

1. I pazienti in terapia con CS devono essere monitorati con valutazioni cliniche e funzionali per valutare la risposta al trattamento e lo sviluppo e la gestione degli effetti collaterali almeno ogni 6 mesi. Si raccomandano valutazioni neuromuscolari più frequenti al momento dell'inizio della terapia con CS (ad esempio, al basale, a 3 e 6 mesi) per consentire la valutazione dei benefici e degli effetti collaterali a insorgenza precoce e per attuare interventi tempestivi, se necessario (riquadri 5 e 6). Gli aggiustamenti della dose e del regime di CS in risposta a queste valutazioni e, di conseguenza, il monitoraggio clinico, devono essere adattati ai singoli pazienti in base alle loro specifiche necessità. Vedere anche l'Appendice B (15).

#### **Riquadro 5 – Buone pratiche cliniche: checklist di base prima dell'inizio del trattamento con CS nella DMD**

- Storia familiare e clinica (con particolare attenzione alla storia familiare di diabete, tubercolosi (TB) e alla storia personale di vaccinazione contro la varicella)
- Calendario vaccinale nazionale aggiornato, compreso il vaccino anti pneumococcico 23 polivalente (20).
- Stabilire l'immunità alla varicella e al morbillo. Se non vengono rilevati anticorpi IgG, il paziente dovrà sottoporsi a vaccinazione secondo le linee guida nazionali (<https://www.gov.uk/government/publications/measles-the-green-book-chapter-21> e <https://www.gov.uk/government/publications/varicella-the-green-book-chapter-34>). La terapia con CS può essere avviata dopo aver completato l'immunizzazione completa, anche se non vengono rilevati IgG. Tuttavia, è necessario consultare uno specialista immunologo in caso di futura esposizione al patogeno nei bambini che rimangono IgG negativi. Valutare il rischio di TB secondo le linee guida nazionali e, in caso di dubbi, consultare uno specialista.
- Segni vitali (compresi altezza, peso, frequenza cardiaca, pressione arteriosa). Anamnesi medica ed esame fisico (con particolare attenzione ai sintomi e ai segni di reflusso gastroesofageo (MRGE)).
- Valutazione della funzione motoria (ad es. NSAA, prove funzionali temporizzate).
- Valutazione respiratoria (vedere le linee guida respiratorie (20)).
- Esami del sangue ematologici (compresa la formula leucocitaria) e biochimici (compresi elettroliti, urea, creatinina, funzionalità epatica\* (in particolare per il vamorolone, al fine di consentire un aggiustamento della dose in caso di insufficienza epatica), profilo osteo-metabolico, vitamina D).
- Dipstick delle urine per verificare la presenza di glucosio nelle urine
- Discutere con l'endocrinologo se vi sono precedenti familiari di patologie metaboliche (ad es. diabete)
- Valutazione cardiologica (vedere le linee guida cardiache (21)).
- Valutazione oculistica (da parte di un oftalmologo) per escludere glaucoma o cataratta preesistenti.
- Monitoraggio della salute dell'osso, compreso l'imaging laterale della colonna dorso-lombare al baseline (con radiografie della colonna vertebrale o proiezione laterale della DXA) per valutare la presenza di fratture vertebrali preesistenti (vedere le linee guida endocrinologiche). Per i bambini di età pari o superiore a 5 anni deve essere organizzata una DXA della colonna vertebrale al baseline per valutare la densità minerale ossea.
- Gli integratori di vitamina D devono essere prescritti di routine all'inizio del trattamento con CS, secondo le raccomandazioni nazionali.
- È opportuno fornire consigli alimentari e comportamentali. Ulteriori informazioni sulle linee guida specifiche per la DMD sono attese come risultati di studi attualmente in corso in questi ambiti (23,26).
- Fornire un piano scritto da seguire in caso di malattia acuta e istruire la famiglia sul protocollo da seguire in caso di malattia, sui segni, sui sintomi e sulla gestione di una crisi surrenalica (23,26).\*

*\*\* La funzionalità epatica standard potrebbe essere difficile da interpretare in considerazione della condizione muscolare sottostante: valutare la possibilità di monitorare i livelli di GGT, bilirubina, albumina e coagulazione (PT, INR).*

### **Riquadro 6 – Buone pratiche cliniche: checklist in sede di visita neuromuscolare di routine semestrale**

- Segni vitali (tra cui altezza, peso, frequenza cardiaca, pressione sanguigna). Una valutazione accurata dell'altezza può essere difficile, specialmente nei pazienti non deambulanti (vedere il riquadro 2 in (20) per indicazioni).
- Peso: deve essere controllato ad ogni visita di controllo per motivi di sicurezza e per adeguare il dosaggio dei farmaci; in ogni ambiente clinico in cui vengono seguiti pazienti
- affetti da DMD deve essere disponibile un sollevatore o una bilancia per sedie a rotelle; se opportuno/necessario, è opportuno ricordare ai pazienti di portare con sé il sollevatore a ogni visita di controllo.
- Altezza: deve essere controllata ad ogni visita di controllo. È necessaria per la valutazione della funzione respiratoria. La valutazione accurata dell'altezza può essere difficile, specialmente nei pazienti non deambulanti (vedere il riquadro 2 in (20) per indicazioni).
- Pressione arteriosa (PA) – stretto monitoraggio con misurazioni mensili durante i primi tre mesi dall'inizio della terapia CS per escludere un'ipertensione acuta, seguito da un
- monitoraggio semestrale in clinica. Fare riferimento alle linee guida ESH per le misurazioni della PA (27).
- Anamnesi medica ed esame fisico (con particolare attenzione ai sintomi e ai segni di reflusso gastroesofageo - MRGE).
- Valutazione della funzione motoria (ad es. NSAA, prove funzionali temporizzate, scala di Brooke e/o PUL 2.0)
- Valutazione respiratoria (vedere le linee guida respiratorie (20)).
- Esami del sangue annuali ematologici (compresa la formula leucocitaria) e biochimici (compresi elettroliti, urea, creatinina, funzionalità epatica\*, profilo osteo-metabolico, vitamina D, magnesio e vitamina B12 se in terapia con omeprazolo).
- Dipstick delle urine - monitoraggio attento con misurazioni mensili durante i primi tre mesi dall'inizio della terapia con CS per monitorare la presenza di glucosio, seguito da un monitoraggio semestrale in clinica.
- Valutazione oculistica annuale (da parte di un oftalmologo).
- Monitoraggio annuale della salute dell'osso (vedere le linee guida endocrinologiche (23)).
- Se opportuno, rafforzare i consigli alimentari e comportamentali.
- Valutazione cardiologica annuale (vedere le linee guida cardiologiche (21)).
- Rivedere e aggiornare il piano scritto per le emergenze in caso di malattia e ribadire le informazioni sui segni, i sintomi e la gestione di una crisi surrenalica.

*\* La funzionalità epatica standard potrebbe essere difficile da interpretare in considerazione della condizione muscolare sottostante: valutare la possibilità di monitorare i livelli di GGT, bilirubina, albumina e coagulazione (PT, INR).*

## **H: Corticosteroidi dopo la perdita della deambulazione (LOA) e negli adulti**

1. I dati emergenti nei pazienti non deambulanti e adulti supportano la continuazione del trattamento con CS dopo la perdita della deambulazione per ritardare il declino delle funzioni degli arti superiori, respiratoria e cardiaca. Sebbene non vi siano ancora evidenze sull'effetto del vamorolone dopo la perdita della deambulazione, è ragionevole pensare che la prosecuzione del vamorolone dopo la perdita della deambulazione mostrerà un effetto simile rispetto ai CS classici (in termini di funzioni degli arti superiori, respiratoria e cardiaca).
2. Non esistono dati sulla dose e sul regime terapeutico raccomandati per la terapia CS dopo la perdita della deambulazione e/o in età adulta. Sono necessarie ulteriori ricerche in merito.
3. Una volta persa la deambulazione, i pazienti assumono solitamente una dose inferiore a quella raccomandata all'inizio del trattamento. Per i CS classici, vi è consenso sul fatto che dopo la perdita della deambulazione le dosi potrebbero essere mantenute a circa un terzo in meno rispetto alla dose raccomandata (che equivale a circa 0.5 mg/kg/die di prednisone e 0.6 mg/kg/die di deflazacort), ma ciò si basa solo sul parere degli esperti e dovrebbe essere valutato caso per caso. Non ci sono dati a sostegno della raccomandazione relativa alla dose minima efficace negli adulti.
4. Non ci sono dati sulla dose di vamorolone che potrebbe essere appropriata per gli adulti. Tuttavia, se si passa dal prednisone o dal deflazacort al vamorolone negli adulti, si raccomanda una dose di 6 mg/kg/die o 240 mg/die nei pazienti di peso pari o superiore a 40 kg per ridurre il rischio di insufficienza surrenalica. La dose può essere successivamente ridotta (vedere le linee guida endocrinologiche (23,26)). Il potenziale rischio di effetti collaterali deve essere discusso attentamente con il paziente e i suoi familiari.
5. Nella pratica clinica, la dose viene spesso mantenuta dopo la perdita della deambulazione e in età adulta e non viene successivamente adeguata in base al peso corporeo. La dose deve essere valutata ad ogni visita clinica. Gli aggiustamenti della dose devono essere determinati dagli effetti collaterali che non sono gestibili e/o risultano fastidiosi per i pazienti/familiari e dai benefici sulla funzione muscolare, in particolare degli arti superiori e sulla funzione respiratoria.
6. L'inizio del trattamento in pazienti non deambulanti, precedentemente naïve ai CS, o la reintroduzione in quelli che hanno interrotto il CS, può essere preso in considerazione in singoli casi per rallentare il declino della funzione degli arti superiori e/o respiratoria. In assenza di evidenze cliniche, i potenziali benefici devono essere valutati e soppesati rispetto agli effetti collaterali. Nei pazienti più grandi ciò può risultare difficile e dovrebbe essere discusso con un medico esperto nel trattamento degli adulti affetti da DMD. Il vantaggio di un CS rispetto ad un altro nella popolazione adulta dovrebbe essere valutato caso per caso.

## **I: Interruzione del trattamento**

1. La decisione di interrompere la terapia con CS deve essere discussa tra il team clinico e il paziente/la famiglia e deve sempre essere guidata dal paziente sulla base della valutazione dei benefici e degli effetti collaterali.

2. Se si decide di interrompere la terapia con CS:

- L'interruzione non deve mai essere improvvisa con nessun CS. È necessario una riduzione graduale, con test dell'asse surrenalico, che deve essere discusso con un endocrinologo.
- I pazienti e le famiglie devono essere informati del rischio di insufficienza surrenalica e devono continuare ad avere a disposizione steroidi di emergenza secondo le linee guida endocrinologiche sulla gestione dell'insufficienza surrenalica (23). Il vomorolone causa soppressione surrenalica, analogamente al prednisone e al deflazacort.

Le aspettative relative all'impatto della sospensione dei farmaci sugli effetti collaterali noti devono essere gestite con attenzione e discusse con il paziente e la famiglia prima di iniziare la riduzione graduale del dosaggio

I pazienti e le famiglie devono essere informati del possibile deterioramento della forza e della funzione muscolare, così come della funzione respiratoria, dopo l'interruzione del trattamento. È opportuno prendere in considerazione un follow-up più attento (ad esempio 3 mesi dopo l'inizio della riduzione graduale) per monitorare i cambiamenti nella funzione muscolare e respiratoria e per guidare la gestione e gli interventi (ad esempio, la decisione se mantenere il paziente a dosi più basse di CS e l'invio al team pneumologico se necessario).

## **J: Una nota sui “non-responder”**

È noto che alcuni pazienti non sembrano trarre beneficio dai CS. Questi pazienti (non responder/poor responder ai corticosteroidi) sono complessi e la loro gestione clinica può essere difficile. A causa della variabilità interindividuale della risposta ai CS, nella pratica clinica è molto difficile distinguere se un paziente non sta traendo alcun beneficio dai CS; inoltre, non ci sono dati che dimostrino che l'assenza/scarsa risposta ai CS sul muscolo scheletrico sia un indicatore accurato della risposta sulla funzione respiratoria e/o cardiaca. L'esperienza clinica dimostra, tuttavia, che anche i pazienti non/scarsamente responsivi ai CS possono comunque sviluppare effetti collaterali correlati ai CS.

Poiché il trattamento con CS è sempre un bilancio tra benefici ed effetti collaterali, è importante che in questi casi si prenda in considerazione la sospensione dei CS e se ne discuta attentamente con il paziente e la famiglia. In assenza di altre opzioni terapeutiche

valide, è noto che la decisione di interrompere la terapia con CS in questi casi può essere molto difficile per le famiglie. Se si decide di interrompere la terapia con CS, si raccomanda un monitoraggio più stretto della funzione muscolare e respiratoria per identificare tempestivamente eventuali cambiamenti durante la riduzione graduale/interruzione della CS, il che può aiutare ulteriormente a comprendere la risposta alla CS e sostenere la discussione con il paziente e la famiglia.

**Tabella 1: Considerazioni sugli effetti collaterali della terapia CS (vedere anche Appendice B (15) per ulteriori indicazioni)**

Effetti collaterali	Commenti	Confronto tra tipi e regimi	Monitoraggio	Gestione e intervento
<b>Insufficienza surrenalica</b>	Tutte le persone affette da DMD a cui è stato prescritto un CS, compreso il vamorolone e indipendentemente dal regime terapeutico, devono essere considerate affette da insufficienza surrenalica e quindi a rischio di crisi surrenalica durante malattie acute, traumi stress fisici significativi.	Il rischio di insufficienza surrenalica si verifica con tutti i tipi e regimi di CS in modo dose-dipendente.	<p>Non è raccomandato eseguire regolarmente test dell'asse surrenalico durante il trattamento con CS (di qualsiasi tipo o regime).</p> <p>Il test dell'asse surrenalico al momento della sospensione dei CS è obbligatorio e deve essere discusso con un endocrinologo.</p> <p>Per indicazioni sul passaggio da prednisone/deflazacort al vamorolone, <a href="#">fare riferimento al monitoraggio clinico endocrinologico e della salute dell'osso in pazienti con DMD trattati con vamorolone.</a> (24))</p> <p>Il passaggio da una terapia quotidiana con CS a una terapia intermittente di 10 giorni sì/10 giorni non dovrebbe</p>	<p>Assicurarsi che sia disponibile un protocollo di stress dosing con steroide in caso di malattie acute moderate e gravi. Fare riferimento alle raccomandazioni di DMD Care UK relative al monitoraggio endocrinologico e di salute dell'osso nella DMD (26).</p> <p>Il vamorolone NON deve essere utilizzato nei protocolli di stress dosing in caso di malattie acute, poiché può causare anomalie elettrolitiche essendo un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi.</p> <p>Per indicazioni sul passaggio al nuovo regime terapeutico con vamorolone, <a href="#">fare riferimento a DMD Care UK - Monitoraggio endocrinologico e della salute dell'osso dei pazienti affetti da DMD in terapia con vamorolone</a> (24).</p>

			essere preso in considerazione di routine. Se ritenuto clinicamente appropriato, deve essere discusso con un endocrinologo.	
<b>Aumento di peso</b>	<p>L'aumento di peso si verifica comunemente con tutti i tipi e regimi di CS.</p> <p>Il momento di insorgenza e la gravità possono variare significativamente da paziente a paziente.</p> <p>Può essere marcato e richiedere una riduzione della dose ed è una delle cause più comuni di interruzione del trattamento.</p>	<p>Il deflazacort giornaliero è associato a un aumento di peso inferiore rispetto al prednisone (sia giornaliero che 10 giorni sì/10 giorni no), anche se l'aumento di peso si verifica comunque anche con il trattamento con deflazacort.</p> <p>Il vamorolone è associato a un aumento di peso e a un aumento dell'indice di massa corporea (BMI) simili a quelli del prednisone giornaliero.</p>	<p>Stretta sorveglianza (in particolare se il paziente, i genitori o i fratelli sono sovrappeso).</p> <p>Ribadire i consigli alimentari prima di iniziare la terapia con steroidi e ad ogni valutazione clinica (all'intera famiglia, non solo al paziente).</p> <p>Avvertire le famiglie dell'aumento dell'appetito al momento dell'inizio della terapia con CS.</p>	<p>Il deflazacort può essere considerato la prima scelta in caso di predisposizione all'obesità.</p> <p>Si può prendere in considerazione un aggiustamento del dosaggio dei CS per bilanciare l'effetto favorevole sul muscolo e le richieste della famiglia (vedere Appendice B per indicazioni).</p> <p>Valutare la possibilità di passare dal prednisone al deflazacort in caso di marcato aumento di peso con i CS.</p> <p>L'effetto sul peso del passaggio dal deflazacort al vamorolone è sconosciuto. Valutare la possibilità di consultare un endocrinologo in caso di</p>

				<p>aumento di peso significativo/obesità.</p> <p>Le linee guida sulla gestione del peso sono attualmente in fase di elaborazione da parte del gruppo di lavoro sulla nutrizione di DMD Care UK.</p>
<p><b>Ritardo della crescita e bassa statura</b></p>	<p>Si tratta di un effetto collaterale molto comune del prednisone e del deflazacort, che può essere grave e fonte di disagio per i pazienti, specialmente se deambulanti.</p> <p>Al contrario, i bambini trattati con vamorolone per un periodo fino a 30 mesi non hanno mostrato un calo dei percentili di accrescimento staturale.</p>	<p>I regimi giornalieri di prednisone e deflazacort causano un grado maggiore di ritardo della crescita rispetto al prednisone somministrato per 10 giorni sì/ 10 no.</p> <p>Il deflazacort giornaliero è associato a un impatto peggiore sulla crescita. Tuttavia, nessuno dei regimi classici di CS (prednisone o deflazacort, quotidiano o 10 giorni sì/10 giorni no) è in grado di prevenire completamente il ritardo della crescita.</p> <p>Al contrario, il vamorolone non è associato a ritardi nella crescita.</p>	<p>Monitorare la crescita (altezza) ad ogni valutazione di follow-up.</p> <p>Nei pazienti non deambulanti, è necessario misurare i segmenti corporei (ad esempio, la lunghezza dell'ulna o l'apertura delle braccia – arm span). Tuttavia, la stima dell'altezza basata sulla misurazione dei segmenti corporei generalmente sovrastima l'altezza nei ragazzi affetti da DMD trattati con CS. (Riquadro 2 delle linee guida respiratorie (20)).</p> <p>Monitorare lo sviluppo della scoliosi (valutazione clinica; radiografia antero- posteriore della colonna vertebrale al momento della perdita della deambulazione o se</p>	<p>Il vamorolone può essere preso in considerazione nei bambini piccoli per evitare un ritardo della crescita e nei bambini in età prepuberale, quando il ritardo della crescita può essere fonte di disagio per il bambino.</p> <p>Se vi sono preoccupazioni significative riguardo alla crescita staturale, prendere in considerazione l'invio ad un endocrinologo per una valutazione.</p> <p>Nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, valutare l'invio ad un endocrinologo per valutare la terapia con testosterone, se appropriata, poiché ciò potrebbe portare a un miglioramento della crescita.</p>

		<p>L'effetto negativo del prednisone sulla crescita sembra revertirsi parzialmente dopo il passaggio al vamorolone, dopo una breve esposizione (primi 6 mesi di trattamento). L'effetto sulla crescita del passaggio al vamorolone dopo una più lunga esposizione ai CS classici è sconosciuto.</p>	<p>si osserva una curva scoliotica all'esame clinico o se la valutazione clinica risulta insufficiente (ad es. obesità grave).</p>	<p>La terapia con l'ormone della crescita non è raccomandata per migliorare l'altezza nella DMD, a meno che non sia stata diagnosticata una carenza di GH. Infatti, è noto che non si verifica un accrescimento staturale significativo, probabilmente a causa della resistenza agli effetti dell'ormone della crescita.</p> <p>Inoltre, sono stati segnalati effetti collaterali clinicamente significativi (tra cui diabete di tipo 2 e ipertensione endocranica benigna).</p>
<p><b>Osteoporosi e fratture da fragilità</b></p>	<p>L'uso a lungo termine di CS aumenta il rischio di fratture, comprese quelle delle ossa lunghe e vertebrali.</p> <p>Le fratture vertebrali possono essere asintomatiche e sono state segnalate già sei mesi dopo l'inizio del trattamento CS.</p> <p>Il rischio di fratture aumenta con la dose e la durata dell'esposizione al CS.</p>	<p>I regimi quotidiani sono associati a un rischio maggiore di fratture rispetto a quelli di 10 giorni sì/ 10 giorni no.</p> <p>Il deflazacort quotidiano non preserva le ossa ed è associato a un rischio di fratture paragonabile a quello del prednisone quotidiano. A differenza del prednisone e del deflazacort, il vamorolone non sopprime i marcatori di turnover dell'osso</p>	<p>Screening annuale per le fratture vertebrali con radiografie laterali della colonna dorsale e lombare o valutazione delle fratture vertebrali basata sulle proiezioni laterali della DXA.</p> <p>Prescrivere integratori di vitamina D al momento dell'inizio della terapia con CS.</p> <p>Monitoraggio annuale del profilo osteo-metabolico e dei livelli di vitamina D - prescrivere vitamina D aggiuntiva se</p>	<p>Considerare il trattamento con vitamina D e bifosfonati come raccomandato nelle raccomandazioni della DMD Care UK sulla cura endocrinologica e della salute dell'osso in DMD (26):</p> <p><a href="http://tinyurl.com/k6dz2a5v">http://tinyurl.com/k6dz2a5v</a></p>

		<p>Tuttavia, il vomorolone aumenta comunque il rischio di fratture vertebrali rispetto ai ragazzi non trattati con CS. Risultati preliminari suggeriscono che le fratture vertebrali sono meno comuni nei ragazzi trattati con vomorolone rispetto ai ragazzi trattati con prednisone o deflazacort quotidiani (dati fino a 30 mesi di esposizione al trattamento). Dati presentati ma non ancora sottoposti a peer-reviewing (28).</p> <p>Attualmente non sono disponibili informazioni sull'impatto del vomorolone sul rischio di frattura delle ossa lunghe.</p>	<p>indicato (con l'obiettivo di raggiungere livelli &gt; 50 nmol/L).</p> <p>Vedere le raccomandazioni della DMD Care UK sulla cura endocrinologica e della salute dell'osso in DMD (26)<a href="http://tinyurl.com/k6dz2a5v">http://tinyurl.com/k6dz2a5v</a></p>	
--	--	---	--	--

<p><b>Problemi comportamentali</b></p>	<p>Problemi cognitivi e comportamentali, tra cui disturbi dell'apprendimento, disturbi dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, ansia, depressione, sono comuni nella DMD. Problemi comportamentali, tra cui ansia, depressione, irritabilità, aggressività, insonnia possono essere scatenati o peggiorati dai CS; tuttavia, la letteratura che descrive l'impatto del trattamento con CS sul comportamento nella DMD è limitata. I problemi comportamentali rimangono uno dei motivi principali alla base dell'interruzione del trattamento.</p>	<p>Sulla base dell'esperienza clinica, il deflazacort potrebbe essere associato a minori problemi comportamentali rispetto al prednisone; i pazienti sottoposti a regimi intermittenti talvolta riferiscono maggiori fluttuazioni nel loro comportamento/umore rispetto a quelli sottoposti a regimi quotidiani.</p> <p>Il vamorolone potrebbe essere associato a minori problemi comportamentali rispetto al prednisone. <i>Dati presentati ma non ancora pubblicati (29).</i></p>	<p>Considerare le esigenze psicosociali prima dell'inizio del trattamento e ad ogni visita di controllo. I genitori devono essere informati della possibilità di un peggioramento del comportamento al momento dell'inizio del trattamento; nella maggior parte dei casi, i sintomi migliorano dopo alcune settimane di trattamento, ma alcune difficoltà comportamentali possono persistere a lungo termine.</p> <p>Le raccomandazioni sulla valutazione e la gestione del comportamento sono attualmente in fase di sviluppo da parte del gruppo di lavoro sull'ambito psicosociale DMD Care UK.</p>	<p>Valutare la possibilità di supporto psicologico, così come l'indicazione al trattamento farmacologico, prima dell'inizio del trattamento, specialmente nei bambini con problemi comportamentali preesistenti.</p> <p>Se i sintomi compromettono il rendimento scolastico o la frequenza a scuola, si può prendere in considerazione la somministrazione serale dei CS.</p> <p>Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio se i sintomi sono fonte di disagio per il paziente o la famiglia.</p>
--	--	---	--	---

<b>Segni cushingoidi</b>	<p>Comunemente osservati. Queste caratteristiche includono viso tondo e il "gibbo di bufalo" (eccessivo accumulo di grasso tra le scapole) e possono svilupparsi subito dopo l'inizio del trattamento, anche se il momento di insorgenza e la gravità possono variare significativamente da paziente a paziente.</p> <p>Questo effetto collaterale può essere fastidioso per i pazienti, specialmente durante l'adolescenza.</p>	<p>I dati che confrontano il deflazacort e il prednisone non sono conclusivi.</p> <p>Alcuni studi mostrano una frequenza maggiore/gravità più severa con il prednisone, altri con il deflazacort.</p> <p>È stato riportato che i regimi intermittenti causano minore sviluppo di caratteristiche cushingoidi.</p> <p>A causa della mancanza di dati conclusivi sulle caratteristiche cushingoidi con CS, è difficile confrontare il vamorolone con altri CS.</p>	<p>Esame fisico ad ogni visita di controllo.</p> <p>In caso di segni cushingoidi significativi, considerare l'aumento del rischio di disturbi respiratori durante il sonno. (20)</p>	<p>Non è disponibile alcun trattamento. È possibile prendere in considerazione un aggiustamento della dose se i sintomi diventano fastidiosi per il paziente. Tuttavia, prima di aggiustare la dose è necessario discutere attentamente l'impatto sulla funzione muscolare, compresa la funzione respiratoria.</p> <p>Valutare la possibilità di indirizzare il paziente a un supporto psicologico.</p>
<b>Ritardo puberale</b>	<p>Molto comune nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con CS.</p> <p>Può influire sulla salute delle ossa, sulla crescita e avere un impatto significativo sulla salute mentale (autostima, fiducia in se stessi).</p>	<p>L'esperienza clinica suggerisce che il ritardo puberale è presente nella maggior parte dei ragazzi con DMD in terapia quotidiana con CS e che questo rischio potrebbe essere inferiore in quelli in terapia intermittente.</p> <p>Attualmente non ci sono informazioni sull'</p>	<p>Valutazione di routine dello stadio puberale.</p> <p>Vedere le raccomandazioni della DMD Care UK sulla cura endocrinologica e della salute dell'osso in DMD (26): <a href="http://tinyurl.com/k6dz2a5v">http://tinyurl.com/k6dz2a5v</a></p>	<p>Terapia con testosterone, se appropriata.</p> <p>Vedere le raccomandazioni della DMD Care UK sulla cura endocrinologica e della salute dell'osso in DMD (26): <a href="http://tinyurl.com/k6dz2a5v">http://tinyurl.com/k6dz2a5v</a></p>

		Impatto del vomorolone sul ritardo puberale.		
<b>Sintomi gastrointestinali</b>	Questi includono dolore epigastrico, reflusso gastroesofageo e ulcera peptica.	Sconosciuto	<p>Porre domande ad ogni visita di controllo su sintomi quali dolore gastrico/addominale e bruciore di stomaco.</p> <p>Esame fisico addominale ad ogni visita di controllo, se indicato.</p>	<p>Raccomandare di assumere CS a stomaco pieno (ad es. dopo colazione). Evitare i FANS.</p> <p>Considerare il trattamento con inibitori di pompa protonica (PPI) e antiacidi in presenza di sintomi e/o segni clinici, anche lievi. In considerazione dei potenziali effetti collaterali associati all'uso prolungato dei PPI (ad es. ridotto assorbimento di calcio e magnesio, carenza di vitamina B12, ecc.), i PPI non sono raccomandati come profilassi.</p> <p>Se vengono prescritti PPI a lungo termine, monitorare i livelli di vitamina D, vitamina B12 e magnesio e considerare altri effetti collaterali dei PPI a lungo termine (ad es. esofago di Barrett).</p>

				Se i sintomi persistono, prendere in considerazione ulteriori indagini e/o aggiustamenti della dose di CS.
<b>Cataratta</b>	Spesso asintomatica	Il rischio di sviluppare cataratta è più elevato con il deflazacort (segnalato nel 10% dei casi dopo tre anni di trattamento) rispetto al prednisone.  Attualmente non sono disponibili informazioni sul rischio di sviluppare cataratta in corso di terapia con vomorolone.	Valutazioni annuali da parte di un oftalmologo.	In caso di sintomi di cataratta è indicata una consulenza oftalmologica.  Nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento chirurgico, poiché la cataratta spesso rimane asintomatica. Se rimossa, la cataratta non tende a ripresentarsi.
<b>Immunosoppressione/aumento del rischio di infezioni</b>	È noto che i CS aumentano il numero dei globuli bianchi (WBC), principalmente a causa dell'aumento del numero di neutrofili circolanti (aumento del rilascio dal midollo osseo e riduzione dell'apoptosi, senza aumento della produzione di neutrofili).  Sebbene non vi siano prove evidenti, i pazienti con DMD in terapia con CS a lungo termine hanno un	Sconosciuto	Assicurarsi che le vaccinazioni contro la varicella e l'MMR siano aggiornate (e la vaccinazione contro la tubercolosi per le popolazioni a rischio) prima di iniziare la terapia con CS (con documentazione di IgG positive dopo l'infezione o la vaccinazione completa), poiché non possono essere somministrate durante la terapia con CS (vaccini vivi).	Mantenere aggiornato il calendario vaccinale nazionale, compreso il vaccino anti pneumococcico 23 polivalente. Evitare i vaccini vivi durante il trattamento (utilizzare invece vaccini attenuati, ad esempio vaccino antinfluenzale IM invece della formulazione nasale). Trattare tempestivamente le infezioni.

	aumento del rischio di infezioni acquisite in comunità e nosocomiali.		Informare i genitori e i medici di base sul rischio di infezioni gravi e sull'importanza di trattare tempestivamente le infezioni minori.	
<b>Ipertricosi</b>	Di solito lieve e non fastidiosa per il paziente.	Sconosciuto	Esame fisico ad ogni visita di controllo.	Informare i genitori. Di solito non è fastidiosa per il paziente; non sono necessari interventi.
<b>Ipertensione</b>	L'ipertensione può verificarsi con la terapia CS sia subito dopo l'inizio del trattamento che dopo un'esposizione a lungo termine.	Sconosciuto	Controllare la pressione arteriosa ad ogni visita di controllo e confrontarla con i centili appropriati per età e altezza. Fare riferimento alle linee guida ESH per un monitoraggio accurato della pressione arteriosa. (27)	Consigli dietetici sull'assunzione di sodio e sull'aumento di peso. Discutere con un cardiologo e valutare un trattamento (ACE-inibitori) se l'ipertensione è confermata da misurazioni ripetute. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con CS se l'ipertensione non risponde al trattamento.
<b>Iperglicemia e diabete</b>	L'uso di CS è associato ad anomalie del controllo glicemico e della sensibilità all'insulina. Il muscolo scheletrico è responsabile della maggior parte dell'assorbimento di glucosio postprandiale	Sconosciuto	Controllare la glicosuria ad ogni visita di controllo semestrale. I consigli dietetici sulla gestione dell'assunzione di zuccheri devono essere regolarmente ribaditi	In caso di glicosuria, verificare la presenza di chetoni nelle urine; al momento del rilevamento della glicosuria è necessario eseguire un esame della glicemia. Se la glicemia è pari o superiore a 11,1 mmol/L, o l'HbA1c è pari o superiore a 48 mol/mol o

	<p>dal circolo ematico e quindi anomalie glicemiche potrebbero essere più comuni negli adolescenti più grandi e negli adulti con DMD.</p> <p>Il diabete mellito di tipo 2 non è considerato comune, ma può verificarsi.</p>		<p>Domandare ai pazienti/alle famiglie se hanno sintomi di poliuria/polidipsia.</p> <p>Ulteriori raccomandazioni sono attualmente in fase di elaborazione da parte del gruppo di lavoro sulla nutrizione di DMD Care UK.</p>	<p>più grave, questo è considerato diagnostico di diabete.</p> <p>Chiedere se sono presenti sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso, stanchezza marcata) e discuterne urgentemente con il team diabetologico.</p> <p>Il diabete mellito di tipo 1 (una malattia cronica relativamente comune nell'infanzia) dovrebbe essere preso in considerazione per primo.</p> <p>Se è presente glicosuria e la glicemia è &lt; 11,1 mmol/L, consultare il team diabetologico che potrà consigliare ulteriori accertamenti (ad es. HbA1C o curva glicemica con OGTT).</p>
<b>Skin fragility</b>	<p>I CS inducono alterazioni atrofiche della pelle che possono portare a assottigliamento e fragilità cutanea, porpora, teleangectasie e smagliature.</p>	Sconosciuto	<p>Esame fisico ad ogni visita di controllo.</p>	<p>La fragilità cutanea richiede un attento monitoraggio a causa del rischio di infezione.</p> <p>La guarigione delle ferite deve essere attentamente monitorata.</p>

	La fragilità cutanea può portare a un rallentamento della guarigione delle ferite. La porpora e le teleangectasie possono essere osservate più frequentemente sul viso. Le strie rubre si sviluppano più comunemente sull'addome, sui fianchi, sulle cosce e sotto le braccia.			<p>Per le strie rubre, consigli alimentari per il controllo del peso.</p> <p>Per i pazienti più grandi e con minore mobilità, monitorare attentamente le ulcere da pressione e rafforzare le misure preventive.</p>
<b>Acne e altre infezioni cutanee (ad es. tinea, verruche)</b>	Non si osservano frequentemente, ma possono verificarsi dopo un'esposizione prolungata ai CS. L'acne può peggiorare durante la pubertà.	Sconosciuto	Esame fisico ad ogni visita di controllo. Informare il paziente sul rischio di sviluppare acne durante l'adolescenza.	Per l'acne: ricorrere a misure terapeutiche aggiuntive (ad es. farmaci topici). Raramente è necessario un aggiustamento della dose. Per altre infezioni cutanee: ricorrere a misure terapeutiche aggiuntive (ad es. farmaci topici o orali). Se difficili da trattare, valutare l'invio a un dermatologo. Si può prendere in considerazione un aggiustamento della dose nei casi gravi che non rispondono al trattamento.

### **Riquadro 8: Importanza del monitoraggio dei dati**

Con la recente approvazione del vamorolone come ulteriore opzione di trattamento CS per la DMD, è ancora più importante la raccolta sistematica di dati clinici completi e accurati sul database North Star di tutti i pazienti in terapia con qualsiasi corticosteroide. Tale raccolta di dati consentirà di colmare le attuali lacune nelle conoscenze scientifiche, in particolare per quanto riguarda l'impatto a lungo termine del vamorolone sulla funzione muscolare, respiratoria e cardiaca e sulle complicanze, quali ad esempio la scoliosi. Allo stesso tempo, fornirà un quadro più chiaro del profilo di collateralità a lungo termine del vamorolone e di come gli effetti collaterali e l'efficacia si possano confrontare con quelli dei corticosteroidi classici. Ciò fornirà informazioni utili per gli standard di cura futuri e consentirà un processo decisionale migliore sul tipo di corticosteroide più appropriato per i singoli pazienti.

### **Riferimenti**

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):251–67.
2. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2016 Feb 2;86(5):465–72.
3. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, Double-Blind Six-Month Trial of Prednisone in Duchenne's Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine.* 1989 Jun 15;320(24):1592–7.
4. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes With Prophylactic Steroid Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar;61(9):948–54.
5. Gogou M, Pavlou E, Haidopoulou K. Therapies that are available and under development for Duchenne muscular dystrophy: What about lung function? *Pediatr Pulmonol.* 2020 Feb 13;55(2):300–15.
6. Trucco F, Domingos JP, Tay CG, Ridout D, Maresh K, Munot P, et al. Cardiorespiratory Progression Over 5 Years and Role of Corticosteroids in Duchenne Muscular Dystrophy. *Chest.* 2020 Oct;158(4):1606–16.
7. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2018 Feb;391(10119):451–61.
8. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):77–93.
9. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 May 5;2016(6).
10. Kinali M, Messina S, Mercuri E, Lehovskiy J, Edge G, Manzur A, et al. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Jun 15;48(06):513.

11. Sanzarelli I, Merlini L, Traina F, Rosa MA, Faldini C. Corticosteroid Treatment Impact on Spinal Deformity in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int Sch Res Notices*. 2014 Oct 30;2014:1–9.
12. Reeves EKM, Hoffman EP, Nagaraju K, Damsker JM, McCall JM. VBP15: Preclinical characterization of a novel anti-inflammatory delta 9,11 steroid. *Bioorg Med Chem*. 2013 Apr;21(8):2241–9.
13. Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, Smith EC, Finkel RS, Tulinius M, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 25;5(1):e2144178.
14. Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*. 2024 Mar 12;102(5).
15. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA Neurol*. 2022 Oct 1;79(10):1005.
16. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA*. 2022 Apr 19;327(15):1456.
17. Schiava M, Lofra RM, Bourke JP, Díaz-Manera J, James MK, Elseed MA, et al. Functional abilities, respiratory and cardiac function in a large cohort of adults with Duchenne muscular dystrophy treated with glucocorticoids. *Eur J Neurol*. 2024 Jun 31;31(6).
18. McDonald CM, Mayer OH, Hor KN, Miller D, Goemans N, Henricson EK, et al. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2023 Jan 3;10(1):67–79.
19. McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, Duong T, Joyce NC, Jhawar S, et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Nov 1;28(11):897–909.
20. Childs AM, Turner C, Astin R, Bianchi S, Bourke J, Cunningham V, et al. Development of respiratory care guidelines for Duchenne muscular dystrophy in the UK: key recommendations for clinical practice. *Thorax*. 2023 Dec 20;thorax-2023-220811.
21. Bourke J, Turner C, Bradlow W, Chikermane A, Coats C, Fenton M, et al. Cardiac care of children with dystrophinopathy and females carrying DMD-gene variations. *Open Heart* [Internet]. 2022 Oct 1;9(2):e001977. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/9/2/e001977.abstract>
22. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2021 Dec 7;97(23):e2304. Available from: <http://n.neurology.org/content/97/23/e2304.abstract>
23. Wong SC, Mushtaq T, Wood C, Cheung M, Katugampola H. <https://img1.wsimg.com/blobby/go/c41fb68b-e89f-48ad-ac1b-afa320649a21/downloads/DMD%20Endocrine%20WG%20SOC%2028th%20August%202020.pdf?ver=1687339135111>. 2023. p. 1–2 RECOMMENDATION OF ENDOCRINE & BONE MONITORING IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) IN THE UK NORTHSTAR NETWORK.

24. Wong S, Padidela R, Wood C, Mushtaq T, Katagampola H, Saraff V, et al. UK national guidance of clinical monitoring of bone and endocrine outcomes in individuals with DMD on vamorolone and switching from classic glucocorticoid to vamorolone: Recommendations of the Endocrine & Bone Working Group of DMD Care UK, 2025. 2025 Mar.
25. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials*. 2017 Jul;58:34–9.
26. Wong SC et al. <https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations> [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations>
27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874–2071.
28. Phung K, Crabtree N, Connolly AM, Furlong P, Hoffman EP, Jackowski SA, et al. Moving Beyond the 2018 Minimum International Care Considerations for Osteoporosis Management in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Meeting Report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022. *J Neuromuscul Dis*. 2024 Jan 2;11(1):233–52.
29. Henricson E, de Vera A, Leinonen M, Clemens PR, Guglieri M, Truba N, et al. Evaluation of behavioural problems in the VISION-DMD study of vamorolone vs prednisone in Duchenne muscular dystrophy: BPNA 2025, Poster Presentation, Oxford. BPNA Conference. Oxford; 2025.



***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.***

