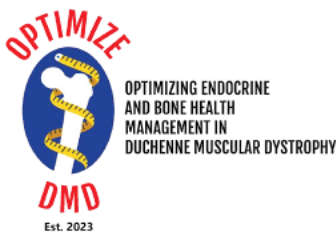




PROTOCOLLO PJ NICHOLOFF PER LA GESTIONE DEI CORTICOSTEROIDI

IN PARTNERSHIP WITH



**Parent Project
Muscular
Dystrophy**

JOIN THE FIGHT.
END DUCHENNE.



**Duchenne
Parent
Project**
aps

ENDDUCHENNE.ORG

PROTOCOLLO SUGLI STEROIDI DI PJ NICHOLOFF IN SINTESI

Le persone affette da distrofia muscolare di Duchenne che assumono glucocorticoidi (ad esempio prednisone, prednisolone, deflazacort e vamorolone) sono a rischio di soppressione surrenalica. Ciò significa che il loro organismo non è in grado di produrre la quantità di cortisolo normalmente necessaria nei periodi di stress. Tutti i pazienti in terapia con steroidi necessitano di un piano di somministrazione specifico in caso di malattia, trauma o intervento chirurgico e devono seguire uno schema di riduzione graduale quando riducono o interrompono l'assunzione di steroidi, al fine di prevenire complicanze potenzialmente letali.

Punti Chiave da Ricordare:

- **Rischio di soppressione surrenalica:** L'assunzione di steroidi ad alto dosaggio per più di due settimane può sopprimere la capacità dell'organismo di produrre ormoni naturali dello stress, generando un quadro di insufficienza surrenalica.
- **Riconoscere i sintomi dell'insufficienza surrenalica:** È importante riconoscere i segni dell'insufficienza surrenalica durante il trattamento con steroidi. Senza un trattamento adeguato, questa condizione può portare a un'emergenza potenzialmente letale chiamata crisi surrenalica.
- **Perché è importante uno schema di dosaggio da stress:** Chiunque assuma steroidi da lungo tempo ha bisogno di un piano di "schema da stress" per aumentare la dose di steroidi nei periodi di stress fisico come malattie, trauma o interventi chirurgici.
- **Riduzione graduale degli steroidi in modo sicuro:** Se avete assunto steroidi ad alto dosaggio per più di 2 settimane, la dose deve essere ridotta gradualmente nel tempo sotto la guida di un medico. Gli steroidi non devono mai essere interrotti improvvisamente.
- **Precauzioni da adottare durante la riduzione graduale/sospensione degli steroidi:** Anche durante la riduzione graduale o la sospensione degli steroidi, potrebbe essere necessario assumere dosi aggiuntive di steroidi da stress in caso di eventi che generano stress. Ciò sarà necessario fino a quando il medico non confermerà che il corpo sta producendo nuovamente livelli normali di ormoni dello stress.
- **Cambiamento dei farmaci steroidei:** Quando si passa da un farmaco steroideo a un altro, il medico dovrà approntare un piano accurato per prevenire l'insufficienza surrenalica.

I punti chiave si basano su 6 concetti fondamentali delineati nel Protocollo sugli steroidi di PJ Nicholoff.

1. Gli individui che assumono dosi sovralfisiologiche giornaliere di glucocorticoidi per più di due settimane sono ad alto rischio di soppressione surrenalica.
2. I segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica sono spesso aspecifici e possono manifestarsi solo quando l'individuo è sottoposto a eventi che generano stress
3. Tutti gli individui che assumono dosi croniche sovralfisiologiche di glucocorticoidi devono avere un piano steroideo in caso di stress per lo stress fisiologico moderato e grave.
4. È necessario attuare una riduzione graduale dei glucocorticoidi quando si diminuisce o si interrompe la somministrazione di glucocorticoidi in individui che sono stati trattati con dosi di glucocorticoidi superiori ai livelli fisiologici per più di 2 settimane
5. Gli individui che stanno riducendo gradualmente i glucocorticoidi (vamorolone, deflazacort, prednisone o prednisolone) o che assumono dosi di mantenimento di glucocorticoidi devono continuare ad assumere dosi aggiuntive di steroidi in caso di eventi che generano stress fino a quando non sia stato confermato il recupero dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
6. Quando si passa da un regime di glucocorticoidi a un altro, è necessario prestare attenzione a ridurre il rischio di insufficienza surrenalica o di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi.

Per ulteriori informazioni, visitare www.parentprojectmd.org/PJProtocol o eseguire la scansione qui.



Informazioni presenti in questo documento:

Questo documento è dedicato ai pazienti affetti da distrofia muscolare trattate con glucocorticoidi (GC), tra cui la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), la distrofia muscolare di Becker, le donne portatrici sintomatiche e la cardiomiopatia legata al cromosoma X (collettivamente abbreviate come DBMD). Ai fini del presente documento, un GC è definito come uno steroide che esercita azioni fisiologiche attraverso il recettore specifico dei glucocorticoidi. Prednisone, prednisolone, deflazacort e vamorolone sono i GC attualmente utilizzati per il trattamento di soggetti affetti da DBMD. I regimi giornalieri standard di GC utilizzati per il trattamento della DBMD causano soppressione surrenalica nella maggior parte dei pazienti, mentre i regimi di dosaggio intermittente di GC possono avere una minore probabilità di causare soppressione surrenalica. Tuttavia, poiché la soppressione surrenalica è potenzialmente letale, tutti i pazienti affetti da DBMD in terapia con GC, compresi quelli che assumono dosi intermittenti, sono considerati a rischio di insufficienza surrenalica e richiedono un approccio terapeutico preventivo.

La soppressione surrenalica è una condizione iatrogena potenzialmente letale causata dall'esposizione prolungata a dosi sovralfisiologiche di GC. Le dosi sovralfisiologiche di GC sono quelle che superano la produzione giornaliera di cortisolo endogeno. Un corretto riconoscimento e una gestione adeguata della soppressione surrenalica possono prevenire sia la morbilità che la mortalità.

L'obiettivo di questo documento è fornire indicazioni agli operatori sanitari che si prendono cura di persone affette da DBMD per prevenire le complicanze della soppressione surrenalica indotta dai GC, tra cui l'insufficienza surrenalica, la crisi surrenalica e la sindrome da sospensione dei glucocorticoidi.

Questo aggiornamento del 2025 fornisce un approccio alla gestione della soppressione surrenalica per i soggetti affetti da DBMD trattati sia con GC tradizionali (prednisone, prednisolone, deflazacort) che con glucocorticoidi di nuova generazione (vamorolone). Il vamorolone, approvato per la prima volta per il trattamento della DMD nel 2023 negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, è un nuovo GC sintetico progettato per mantenere i benefici antinfiammatori dei GC classici (cioè prednisolone, prednisone e deflazacort), al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali, dissociando la trans-repressione (effetti antinfiammatori) dalla transattivazione (effetti collaterali legati alla trascrizione genica). È importante sottolineare che il vamorolone provoca comunque una soppressione surrenalica centrale attraverso lo stesso meccanismo dei GC classici. Tuttavia, a differenza dei GC classici, il vamorolone è anche un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, una proprietà unica che può avere importanti implicazioni nella gestione clinica.

Questo documento si basa su dati scientifici basati sull'evidenza e pareri clinici di esperti [questi ultimi provenienti dal consorzio internazionale **Optimizing Endocrine and Bone Health Management in Duchenne Muscular Dystrophy (Consortio "OPTIMIZE DMD")**]. Il documento è strutturato attorno a sei concetti fondamentali che insieme guidano le attuali migliori pratiche per la gestione della soppressione surrenalica nei soggetti affetti da DBMD

trattati con GC:

- **Gli individui che assumono dosi suprafisiologiche giornaliere di glucocorticoidi per più di due settimane sono ad alto rischio di soppressione surrenalica.**
- **I segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica sono spesso aspecifici e possono manifestarsi solo quando l'individuo è sottoposto a un aumento dello stress fisiologico.**
- **Tutti i soggetti che assumono dosi croniche sovrafisiologiche di glucocorticoidi devono avere un protocollo scritto che preveda l'uso di dosi aggiuntive di steroidi da applicare in caso di stress moderato e grave.**
- **È necessario attuare una riduzione graduale dei glucocorticoidi quando si diminuisce o si interrompe la somministrazione di glucocorticoidi in soggetti che sono stati trattati con dosi sovrafisiologiche di glucocorticoidi per più di due settimane.**
- **I soggetti che stanno riducendo gradualmente i glucocorticoidi (vamorolone, deflazacort, prednisone o prednisolone) o che assumono dosi di mantenimento di glucocorticoidi devono continuare ad assumere dosi aggiuntive di steroidi nei periodi di maggiore stress fino a quando non sia stato confermato il recupero dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**
- **Quando si passa da un regime di glucocorticoidi a un altro, è necessario prestare attenzione per ridurre il rischio di insufficienza surrenalica/sindrome da sospensione dei glucocorticoidi.**

Vengono inoltre forniti esempi dettagliati per la gestione clinica della soppressione surrenalica. Tuttavia, è noto che esistono notevoli differenze nella pratica clinica in tutto il mondo. Alla luce di questo, i sei concetti fondamentali qui proposti sono pensati per costituire la base su cui si fonda la gestione della soppressione surrenalica. Gli esempi di strategie cliniche sono forniti per aiutare i medici ad implementare questi principi; non intendono sostituire i percorsi terapeutici locali già esistenti per la cura della soppressione surrenalica. Se possibile, si raccomanda di includere un endocrinologo nel team di cura DBMD o come parte dello sviluppo del percorso di cura locale.

Concetto chiave #1: gli individui che assumono dosi suprafisiologiche giornaliere di glucocorticoidi per più di due settimane sono ad alto rischio di soppressione surrenalica.

- In circostanze normali, l'ipotalamo secreta l'ormone di rilascio della corticotropina, che stimola la ghiandola pituitaria a rilasciare l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'ACTH, a sua volta, segnala alle ghiandole surrenali di produrre cortisolo (un GC endogeno) in quantità pari a circa 8-10 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno (produzione di mantenimento).
- Durante lo stress fisiologico (malattia, trauma o intervento chirurgico), la secrezione di cortisolo aumenta in modo significativo (fino a triplicare la produzione di mantenimento o più).
- Tutti i regimi giornalieri standard di GC utilizzati per trattare la DBMD (Tabella 1) possono sopprimere l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), causando una

soppressione surrenale iatrogena, una forma di insufficienza surrenale che può provocare una morbidità significativa e persino la morte a causa della mancanza di cortisolo durante i periodi di aumento dello stress fisiologico.

- Senza dosi aggiuntive di steroidi, la soppressione surrenalica può portare a insufficienza surrenalica, che può causare una crisi surrenalica potenzialmente letale caratterizzata da vomito, alterazione dello stato mentale, collasso cardiovascolare e/o ipoglicemia durante periodi di stress fisiologico da moderato a grave.

Tabella 1. Dosi iniziali di glucocorticoidi comunemente utilizzate per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne e altre distrofinopatie (DBMD)

Glucocorticoide	Dosi per il trattamento della DBMD
Prednisolone	0.75 mg/kg/day (dose massima tipica 40 mg) ¹
Prednisone	0.75 mg/kg/day (dose massima tipica 40 mg) ¹
Deflazacort	0.9 mg/kg/day (dose massima tipica 36 mg) ¹
Vamorolone	6 mg/kg/day ² (dose massima 300 mg in USA, 240 mg in EU)

¹ La dose massima non è specificata nelle informazioni di prescrizione e può variare caso per caso a discrezione del medico curante.

² La dose raccomandata per l'insufficienza epatica moderata è di 2 mg/kg/die (dose massima 100 mg/giorno); l'insufficienza epatica moderata aumenta l'esposizione agli effetti del vamorolone. Non sono disponibili dati che guidino il dosaggio del vamorolone in soggetti con insufficienza epatica grave.

Abbreviazioni: DBMD, distrofia muscolare di Duchenne e Becker e altre distrofinopatie; EU, Unione Europea; max, massimo ; USA, Stati Uniti d'America.

Concetto chiave #2: segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica sono spesso aspecifici e possono manifestarsi solo quando l'individuo è sottoposto a un aumento dello stress fisiologico.

- Tutte le persone devono essere informate sui segni e sintomi dell'insufficienza surrenalica PRIMA o AL MOMENTO dell'inizio della terapia con GC, Tabella 2. Queste informazioni devono essere ribadite almeno una volta all'anno, per tutta la durata della terapia con GC.
- Tutte le persone trattate con GC devono essere informate di non interrompere o sospendere mai le dosi di GC, poiché ciò potrebbe scatenare sintomi di insufficienza surrenalica e una crisi surrenalica. Una dose dimenticata può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata in cui era prevista la somministrazione.
- La sindrome da sospensione dei glucocorticoidi è un'entità diversa dall'insufficienza surrenale. I sintomi della sindrome da sospensione dei glucocorticoidi possono mimare l'insufficienza surrenale, nonostante non siano pericolosi per la vita. Possono verificarsi durante una riduzione graduale dei GC anche quando si assumono dosi elevate di GC o quando si passa da un GC o da un regime di GC a un altro.

Tabella 2: Segni e sintomi dell'insufficienza surrenalica indotta dai glucocorticoidi (GC)

Sintomi dell'insufficienza surrenalica indotta da GC ¹	Segni dell'insufficienza surrenalica indotta da GC ¹
Anoressia	Ipotensione
Nausea/vomito	Ipoglicemia
Malessere	Tachicardia o bradicardia
Debolezza o affaticamento	Febbre ²
Mal di testa	
Dolore addominale	
Mialgia/artralgia	
Sintomi psichiatrici (confusione, delirio, disorientamento)	
Perdita delle capacità motorie (non in linea con il naturale decorso della malattia)	

¹ I sintomi della sindrome da sospensione dei glucocorticoidi possono assomigliare a quelli dell'insufficienza surrenalica. Si noti che non tutti i sintomi e/o segni sono sempre presenti. L'ipotensione e l'ipoglicemia in genere non si verificano con la sindrome da sospensione dei glucocorticoidi.

² La febbre è un segno raro di insufficienza surrenalica. La causa della febbre deve sempre essere indagata e trattata, come appropriato

Concetto chiave #3: Tutti gli individui che assumono dosi croniche sovralfisiologiche di glucocorticoidi devono avere un piano che preveda dosi aggiuntive di steroidi da adottare in caso di stress moderato e grave.

- Le dosi sovralfisiologiche di GC sono quelle che superano la produzione giornaliera di cortisolo endogeno (dose di mantenimento) e solo quei GC con proprietà agoniste del recettore mineralcorticoide e con una durata d'azione più lunga possono essere utilizzati per la copertura dello stress, **Tabella 3**.
- Le dosi aggiuntive di steroidi (denominate dosi di steroidi da stress) devono essere somministrati durante i periodi di aumento dello stress fisiologico, inclusi malattia, trauma o intervento chirurgico, per prevenire conseguenze potenzialmente letali. Esempi di stress moderato e grave sono riportati nella **Tabella 4**. Esempi di regimi di steroidi da stress sono riportati nelle **Tablelle 5 e 6**.

Tabella 3. Dosi di mantenimento e considerazioni sul dosaggio in condizioni di stress per i glucocorticoidi nella distrofia muscolare di Duchenne e altre distrofinopatie.

Glucocorticoide	Usato per il trattamento della DBMD	Dose di mantenimento ¹	Emivita (ore) ²	Attività del recettore del glucocorticoide	Attività del recettore del mineralcorticoide	Appropriato per la copertura da stress ³
Idrocortisone	NO	8-10 mg/m ² /die	3	Agonista	Agonista	SI
Prednisone	SI	2-3 mg/m ² /die	6.2	Agonista	Agonista	SI
Prednisolone	SI	2-3 mg/m ² /die	6.2	Agonista	Agonista	SI
Deflazacort	SI	2.6 mg/m ² /die ⁴	1.1 a 1.9	Agonista	Agonista debole	Sconosciuto ⁵
Vamorolone	SI	Sconosciuta	2	Agonista	Antagonista	NO

¹ Espresso in mg/m² di superficie corporea (BSA)/giorno. Esistono diverse equazioni per il calcolo della BSA; si consiglia di utilizzare l'equazione utilizzata nella cartella clinica elettronica locale o nella pratica medica. La BSA può anche essere stimata solo in base al peso: (peso (kg) × 4) + 7/(peso (kg) + 90)

² Clinicamente, un farmaco è considerato eliminato dall'organismo dopo un periodo corrispondente a 4-5 emivite

³ Vedere le tabelle 5 e 6 per i dettagli sul dosaggio da stress

⁴ Stime basate su fattori di conversione storicamente accettati e da considerarsi solo come guida. Il deflazacort non è raccomandato per la terapia sostitutiva di mantenimento.

⁵ Dati insufficienti per definire il dosaggio o la frequenza in caso di stress. Usare con cautela.

Abbreviazioni: DBMD, distrofia muscolare di Duchenne e Becker e altre distrofinopatie

Tabella 4: Indicazioni ed esempi per la somministrazione di dosi di steroidi in caso di stress moderato o severo in aggiunta al regolare regime di glucocorticoidi

Situazione	Raccomandazioni relative al dosaggio degli steroidi da stress ^{1,2} Vedere le tabelle 5 e 6 per i dosaggi	Durata della dose da stress
Malattia lieve: • Esempi: raffreddore lieve/naso che cola senza febbre; si sente abbastanza bene da poter andare a scuola, al lavoro o svolgere altre attività	Nessun cambiamento	Non applicabile
Trauma lieve: • Esempi: frattura delle dita senza lacerazione cutanea, abrasioni, contusioni; un dolore minimo o assente è un buon indicatore della necessità di somministrare una dose da stress.	Nessun cambiamento	Non applicabile
Malattia moderata: • Malattie che impediscono a un bambino di andare a scuola o a un adulto di andare al lavoro • Esempi includono febbre, raffreddore grave con affaticamento, lieve diarrea, lieve vomito (e capacità di assumere farmaci per via enterale)	Idrocortisone ogni 6-8 ore per via enterale oppure Prednisone/prednisolone ogni 12 ore per via enterale	Fino alla guarigione dalla malattia + 24 ore
Trauma moderato: • Esempio: frattura di un braccio o di una gamba o frattura vertebrale sintomatica acuta che non provoca lacerazioni cutanee	Idrocortisone ogni 6-8 ore per via enterale oppure Prednisone/prednisolone ogni 12 ore per via enterale	Fino alla risoluzione del dolore acuto e al trattamento della lesione

<p>Malattia grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomito persistente e incapacità di assumere i farmaci steroidei da stress per via orale • Diarrea grave che potrebbe influire negativamente sull'assorbimento • Diminuzione del livello di coscienza o difficoltà a svegliarsi dal sonno 	<p>Idrocortisone intramuscolo e recarsi al pronto soccorso e/o chiamare i servizi di emergenza</p>	<p>Variabile, personalizzata in base al decorso</p>
<p>Trauma grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esempi: incidente automobilistico, frattura con lacerazione cutanea, qualsiasi lesione che comporti perdita di coscienza 	<p>Idrocortisone intramuscolo e recarsi al pronto soccorso e/o chiamare i servizi di emergenza</p>	<p>Variabile, personalizzata in base al decorso</p>
<p>Intervento chirurgico minore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esempi: procedure con anestesia locale o sedazione da lieve a moderata che non comportano perdita di coscienza 	<p>Considerare: Idrocortisone ogni 6-8 ore per via enterale oppure Prednisone/prednisolone ogni 12 ore per via enterale La decisione di somministrare una dose da stress è guidata dalla complessità della procedura e dalla storia clinica del paziente</p>	<p>24 ore dopo la procedura</p>
<p>Intervento chirurgico maggiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedure in anestesia generale 	<p>Somministrare idrocortisone IV prima dell'induzione dell'anestesia generale</p> <p>e</p> <p>fornire un piano steroideo in caso di stress al team degli anestesisti</p> <p>Se il paziente non è in grado di riprendere il regime enterale di GC dopo la procedura, è necessario continuare la somministrazione di idrocortisone per via endovenosa</p>	<p>Variabile, personalizzata in base al decorso</p>
<p>Infusioni di bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raccomandate in caso di segni/sintomi di risposta in fase acuta (APR; febbre, nausea, mialgia, dolore osseo) durante l'infusione di bifosfonati • Considerare dosi aggiuntive di steroidi per le prime infusioni in cui il rischio di APR è maggiore • La necessità di un dosaggio empirico da stress per le infusioni successive può essere guidata dalla risposta iniziale; deve essere sempre somministrato se si sviluppano sintomi di APR 	<p>Idrocortisone ogni 6-8 ore per via enterale oppure Prednisone/prednisolone ogni 12 ore per via enterale</p>	<p>Fino a quando i segni e i sintomi dell'APR non sono scomparsi + 24 ore</p>

¹L'idrocortisone viene somministrato in aggiunta alla dose abituale di deflazacort o vamorolone per il trattamento della DBMD. Le dosi di prednisone/prednisolone per il trattamento della DBMD superano in genere quelle necessarie per la somministrazione di steroidi da stress. In questi casi, la dose abituale di prednisone/prednisolone per la DBMD può essere suddivisa in due dosi uguali somministrate a distanza di 12 ore l'una dall'altra. Non ci sono dati sufficienti per stabilire la dose e la frequenza ottimali di deflazacort per il dosaggio da stress.

²Le pratiche specifiche dell'istituto devono essere stabilite in collaborazione con un esperto locale (endocrinologo), se disponibile

- Tutti i soggetti devono disporre di un piano di dosi aggiuntive di steroidi in caso di stress da utilizzare a casa e in ospedale PRIMA o AL MOMENTO dell'inizio della terapia con GC per il trattamento della DBMD. Ciò include un piano per lo stress moderato (**Tabella 5**) e grave (**Tabella 6**).
- L'idrocortisone, il prednisone e il prednisolone sono accettabili per fornire dosi aggiuntive di steroidi in caso di stress perché sono agonisti sia dei recettori dei glucocorticoidi che dei mineralcorticoidi, **Tabella 3**.
- L'idrocortisone viene somministrato ogni 6-8 ore quando viene utilizzato per il

dosaggio da stress moderato. Viene somministrato in aggiunta alla dose regolare di GC per il trattamento della DBMD.

- Quando il prednisone e il prednisolone sono usati per fornire dosi aggiuntive di steroidi in caso di stress moderato, la dose totale giornaliera può essere suddivisa in due dosi uguali somministrate a distanza di 12 ore l'una dall'altra.
- **Non è noto se il deflazacort sia appropriato per fornire dosi aggiuntive di steroidi in caso di stress** Il deflazacort ha una emivita più breve rispetto all'idrocortisone e al prednisone/prednisolone. La dose ottimale e la frequenza per il dosaggio da stress con deflazacort non sono note.
- **Il vamorolone non può essere utilizzato per il dosaggio da stress** perché è un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e ipoteticamente potrebbe esacerbare il rischio di ipotensione durante una crisi surrenalica.
- L'idrocortisone intramuscolo (IM) o endovena (IV) è necessario per il trattamento dello stress grave e in casi di vomito persistente o diarrea grave, **Tabella 6**.
- Si dovrebbe incoraggiare le persone a indossare un braccialetto o una collana di identificazione medica che indichi la loro dipendenza dagli steroidi. Dovrebbero inoltre portare con sé una tessera cartacea e/o elettronica che descriva il loro piano di dosaggio steroideo in caso di stress.
- L'insufficienza surrenalica dovrebbe essere segnalata nella cartella clinica elettronica della persona e dovrebbe esserci una chiara documentazione del piano di dosi aggiuntive di steroidi in caso di stress per guidare qualsiasi medico o équipe sanitaria.

Dosaggio steroideo per stress moderato:

- L'idrocortisone o il prednisone/prednisolone per via enterale devono essere somministrati durante i periodi di stress moderato, come indicato nella **Tabella 4**.
- Le dosi enterali di idrocortisone o prednisone/prednisolone in caso di stress possono essere basate sulla BSA (m²) o sul peso misurato (kg). È preferibile utilizzare la BSA, poiché è più precisa, ma non sempre pratica. Le dosi steroidee suggerite in caso di stress sono riportate nella **Tabella 5** in base alla BSA e al peso.
- Le dosi terapeutiche di prednisone/prednisolone per il trattamento della DBMD superano quelle necessarie per il dosaggio steroideo in caso di stress (**Tabella 5**). Tale dose giornaliera può essere suddivisa in due dosi uguali somministrate a distanza di 12 ore l'una dall'altra.

Tabella 5: Dosi di steroidi in caso di stress moderato in base alla superficie corporea (BSA)² o al peso (enterale, per via orale o tramite sondino gastrico)¹

Dosaggio basato sulla BSA		
	Idrocortisone	Prednisone o prednisolone²
Tutte le persone	30 -50 mg/m ² /die suddivisi ogni 6-8 ore Dose max 15 mg ogni 6-8 ore	8-12 mg/m ² /die suddivisi ogni 12 ore Dose max 7.5 mg ogni 12 ore ³
Dosaggio basato sul peso		
Peso corporeo	Idrocortisone	Prednisone o Prednisolone²
10 a 25 kg	5 mg ogni 6-8 ore	2.5 mg ogni 12 ore
26 a 50 kg	10 mg ogni 6-8 ore	5 mg ogni 12 ore
>50 kg	15 mg ogni 6-8 ore	7.5 mg ogni 12 ore

¹ La scelta tra idrocortisone, prednisone e prednisolone dipende dal medico e dalla preferenza del paziente o della famiglia. Se è necessaria una preparazione liquida, verificare con la farmacia locale la stabilità del prodotto e informare il paziente o la famiglia sulla frequenza necessaria per i rifornimenti.

² Finché le dosi di prednisone/prednisolone per il trattamento DBMD superano quelle necessarie per il dosaggio di steroidi da stress, la dose abituale di prednisone/prednisolone per la DBMD può essere semplicemente divisa in due dosi uguali somministrate a distanza di 12 ore l'una dall'altra

³ La dose massima è applicabile solo se somministrata in aggiunta alla dose abituale di steroidi per la DBMD.

Dosaggio di steroidi in caso di stress grave:

- L'idrocortisone intramuscolare (IM) o endovenoso (IV) è necessario durante i periodi di grave stress fisiologico, come indicato nella **Tabella 4**.
- La dose iniziale standard per lo stress grave è di 100 mg/m² di BSA (max 100 mg), **Tabella 6**. Se la BSA è sconosciuta, è opportuno somministrare una dose basata sull'età.
- In caso di stress fisiologico prolungato o di incapacità di tollerare la somministrazione enterale di GC, può essere necessaria una somministrazione endovenosa continua di idrocortisone a dosi di 50-100 mg/m²/die suddivisa ogni 4-6 ore.
- È possibile prendere in considerazione infusioni continue di idrocortisone invece di boli intermittenti, secondo la prassi istituzionale, **Tabella 7**.
- In caso di condizioni critiche, è necessario valutare la glicemia e la pressione sanguigna. L'ipoglicemia e/o l'ipotensione devono essere corrette secondo gli interventi clinici standard.

Tabella 6: Dosi di steroidi per stress grave in base alla superficie corporea (BSA) o all'età¹

Dosaggio basato sulla BSA	
Idrocortisone IM o IV	
Tutte le persone	100 mg/m ² (dose massima di 100 mg)
Dosaggio basato sull'età	
Età	Idrocortisone IM o IV
<1 anno	25 mg
1-5 anni	50 mg
≥ 6 anni	100 mg

¹ Dose iniziale somministrata. Potrebbe essere necessaria una somministrazione endovenosa continua di idrocortisone alla dose di 50-100 mg/m²/die suddivisa ogni 4-6 ore in caso di stress fisiologico prolungato o incapacità di tollerare i GC enterali.

Abbreviazioni: IM, intramuscolare; IV, endovenoso

Tabella 7: Velocità di infusione endovenosa continua di idrocortisone in base al peso misurato come alternativa alle dosi intermittenti per lo stress grave

Peso	Dose totale in 24 ore	Velocità di infusione dell'idrocortisone ¹
≤ 10kg	24 mg	1 ml/ora
Da 10.1 a 20kg	48 mg	2 ml/ora
Da 20.1 a 40kg	96 mg	4 ml/ora
Da 40.1 a 70kg	144 mg	6 ml/ora
Oltre 70kg	192 mg	8 ml/ora

¹ Infusione di idrocortisone per uso endovenoso preparata con 50 mg di idrocortisone in 50 mL di cloruro di sodio allo 0,9% (1 mg/mL)

Abbreviazioni: IM, intramuscolare; IV, endovenoso

Concetto chiave #4: È necessario attuare una riduzione graduale dei glucocorticoidi quando si diminuisce o si interrompe il trattamento con glucocorticoidi in soggetti che sono stati trattati con dosi sovrafisiologiche di glucocorticoidi per più di 2 settimane.

- Una rapida riduzione o una sospensione improvvisa dei GC può causare una sindrome da sospensione dei glucocorticoidi, insufficienza surrenale o crisi surrenale.
- Una riduzione graduale della dose di GC prima della sospensione può ridurre il rischio di insufficienza surrenale, sebbene non lo prevenga completamente.
- Prima di iniziare una riduzione graduale dei GC, è necessario istruire nuovamente i pazienti sui segni e sintomi dell'insufficienza surrenale, compresa la sindrome da sospensione dei glucocorticoidi e la crisi surrenale.
- Le dosi di steroidi da stress devono comunque essere somministrate durante i periodi di aumento dello stress fisiologico durante la riduzione graduale dei GC e fino a quando il recupero dell'asse HPA non sia stato confermato dal test del cortisolo mattutino o dal test di stimolazione con ACTH, **Tabella 8, Fase 3.**

Approccio alla riduzione graduale dei glucocorticoidi

Non esistono prove sufficienti a sostegno di un approccio specifico alla riduzione graduale dei GC. Potrebbero esistere protocolli di riduzione graduale dei GC specifici per istituzioni o altri organismi di regolamentazione, che dovrebbero essere consultati, se disponibili, per conformarsi alle normative locali e alla pratica clinica.

- In assenza di linee guida locali, nella Tabella 8 è riportato un esempio di protocollo di riduzione graduale dei GC.
 - In questo esempio, i GC vengono prima ridotti dalla dose trattamento ad una dose che corrisponda alla "tripla dose di mantenimento" (ovvero tre volte la dose di mantenimento) come indicato nella **Tabella 8 e nella Tabella 9**.
 - I GC vengono ridotti gradualmente fino alla "tripla dose di mantenimento" per fornire una copertura steroidea da stress in attesa del coinvolgimento di un endocrinologo in grado di gestire il processo di riduzione graduale, se disponibile.
 - In genere, la riduzione graduale fino alla "tripla dose di mantenimento" viene gestita dallo specialista neuromuscolare curante (con la consulenza dell'endocrinologo, ove appropriato) e può essere necessario personalizzarla in base allo specifico scenario clinico.
 - La riduzione potrebbe dover avvenire più rapidamente nei pazienti che presentano sintomi non tollerabili di tossicità da GC, come disturbi dell'umore, aumento della pressione intraoculare o aumento di peso eccessivo.
 - La riduzione potrebbe dover procedere più lentamente se la debolezza muscolare o altri sintomi di DBMD peggiorano con la diminuzione delle dosi di GC, o se l'individuo non tollera la riduzione in altro modo.
 - I soggetti che non si sentono bene durante la riduzione graduale del GC devono tornare all'ultima dose e frequenza con cui si sentivano bene, mantenere questa dose fino a quando non si sentono di nuovo bene, quindi riprendere la riduzione graduale a un ritmo più lento.
 - Una volta che i GC sono stati ridotti alla "tripla dose di mantenimento", è opportuno consultare un endocrinologo, se disponibile, per guidare l'ulteriore riduzione alla dose di "mantenimento" (Tabelle 10 e 11) e la valutazione del recupero dell'asse HPA.
 - Se non è disponibile un endocrinologo, un possibile approccio per la riduzione graduale dalla "tripla dose di mantenimento" alla "dose di mantenimento" è fornito nella Fase 2 della **Tabella 8**.

- Esiste una notevole variabilità nella pratica clinica per quanto riguarda la valutazione dell'asse HPA.
 - Gli approcci accettabili includono la valutazione del cortisolo mattutino nel sangue OPPURE l'esecuzione di un test di stimolazione con ACTH dopo aver sospeso tutti i GC per almeno 24 ore, Fase 3 della Tabella 8. Non esistono prove sufficienti a sostegno di un approccio piuttosto che di un altro.
- **Il piano di somministrazione di steroidi da stress deve continuare fino a quando non sia stato confermato il recupero dell'asse HPA**

Tabella 8: Esempio di approccio per la riduzione graduale dei glucocorticoidi (GC) e il test di recupero dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)*

*Consultare il centro di riferimento locale o un endocrinologo per determinare se esiste una linea guida approvata per la riduzione graduale dei GC

Fase 1: Riduzione graduale dei GC dalla dose terapeutica per la DBMD alla "tripla dose di mantenimento"¹	
<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente supervisionato dal medico curante specializzato in disturbi neuromuscolari • Obiettivi: <ul style="list-style-type: none"> • Evitare possibili effetti di rimbalzo deleteri derivanti dall'interruzione improvvisa dei GC sulla funzione muscolare • Evitare i sintomi della sindrome da sospensione dei glucocorticoidi² • Durante i periodi di maggiore stress fisiologico sono necessari dosaggi di steroidi da stress³ • Ulteriori considerazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Per alcuni pazienti potrebbe essere necessario una riduzione graduale più rapida, in base alla gravità dei sintomi iniziali di tossicità da GC • Valutare la possibilità di rallentare la riduzione graduale in caso di sintomi di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi o peggioramento della funzione muscolare 	Possibile approccio alla riduzione graduale dei GC dalla dose terapeutica alla "tripla dose di mantenimento",
	Prednisone/prednisolone <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la dose di 2,5-5 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento della "tripla dose di mantenimento", (Tabella 9)
	Deflazacort <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la dose di 3-6 mg ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento della "tripla dose di mantenimento", basata sul peso (Tabella 9)
	Vamorolone A seconda delle preferenze dell'individuo/caregiver e dell'operatore sanitario: <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare le dosi di mantenimento di idrocortisone, prednisone o prednisolone (Tabella 10 o 11) in aggiunta al vamorolone, E POI <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la dose di vamorolone di 1 mg/kg/die ogni 1-2 settimane fino alla completa sospensione del vamorolone. OPPURE <ul style="list-style-type: none"> • Se è necessario interrompere il trattamento con vamorolone il prima possibile, passare direttamente dal vamorolone a una tripla dose di mantenimento basata sul peso di un GC classico (Tabella 9)

Fase 2: Riduzione graduale dei GC dalla "tripla dose di mantenimento", alla dose di "mantenimento"¹

<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente supervisionato da un endocrinologo, se disponibile • Obiettivi: <ul style="list-style-type: none"> • Evitare i sintomi della sindrome da sospensione dei glucocorticoidi² • Consentire il recupero della produzione endogena di cortisolo • Durante i periodi di maggiore stress fisiologico sono necessari dosaggi di steroidi da stress³ • Ulteriori considerazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Per alcuni pazienti potrebbe essere necessario una riduzione graduale più rapida, in base alla gravità dei sintomi iniziali di tossicità da GC • Valutare la possibilità di rallentare la riduzione graduale in caso di sintomi di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi o peggioramento della funzione muscolare 	<p>Possibile approccio alla riduzione graduale dei GC dalla "tripla dose di mantenimento", alla dose di "mantenimento"</p>
	<p>Prednisone o prednisolone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre il prednisone o prednisolone di 1-5mg/die ogni 4-7 giorni, fino al raggiungimento delle dosi di mantenimento (Tabella 10 o 11). Velocità di riduzione, entità e frequenza della riduzione della dose sono guidati dalla durata dell'esposizione precedente al GC: <ul style="list-style-type: none"> • Durata dell'uso di GC < 2 settimane: nessuna riduzione necessaria • Durata dell'uso di GC 2 settimane a 3 mesi: riduzione graduale nell'arco di 1-2 settimane • Durata dell'uso di GC 3-6 mesi: riduzione graduale nell'arco di 2 settimane • Durata dell'uso di GC > 6 mesi: riduzione graduale nell'arco di 2-4 settimane
	<p>Deflazacort</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passare alla "dose tripla di mantenimento" di prednisone, prednisolone o idrocortisone (Tabella 9) • Prednisone/prednisolone: ridurre la dose di 1-5 mg/die, ogni 4-7 giorni fino al raggiungimento delle dosi di mantenimento (Tabella 10 o 11) • Idrocortisone: ridurre la dose di 2,5-5 mg/die, ogni 4-7 giorni fino al raggiungimento delle dosi di mantenimento (Tabella 10 o 11) • La velocità di riduzione graduale, l'entità e la frequenza della riduzione della dose dipendono dalla durata della precedente esposizione al GC: <ul style="list-style-type: none"> • Durata dell'uso del GC < 2 settimane: nessuna riduzione graduale necessaria • Durata dell'uso del GC da 2 settimane a 3 mesi: riduzione graduale nell'arco di 1-2 settimane • Durata dell'uso del GC da 3 a 6 mesi: riduzione graduale nell'arco di 2 settimane • Durata dell'uso del GC > 6 mesi: riduzione graduale nell'arco di 2-4 settimane
	<p>Vamorolone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Come descritto nella Fase 1 sopra

Fase 3: Test per il recupero dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)	
<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente supervisionato da un endocrinologo, se disponibile. • La valutazione del recupero dell'asse HPA viene tipicamente effettuata 1-3 mesi dopo il passaggio alle dosi di mantenimento di GC,⁴ con il cortisolo mattutino nel sangue o con il test di stimolazione con ACTH a dose bassa o standard.⁵ <ul style="list-style-type: none"> • Le valutazioni devono essere effettuate almeno 24 ore dopo la sospensione della dose di GC • Le dosi di mantenimento devono essere riprese dopo il test e continuate fino a quando i risultati non saranno stati esaminati e comunicati 	<p>Guida all'interpretazione del test di stimolazione con cortisolo o ACTH al mattino (8:00 - 9:00)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretazione del cortisolo⁶ mattutino alle 8:00 • <150 nmol/L (5,0 µg/dL) o soglia inferiore per il test locale: l'asse HPA rimane probabilmente soppresso. <ul style="list-style-type: none"> • Continuare o valutare la possibilità di riprendere la terapia di mantenimento con GC • Continuare il piano steroideo in caso di stress • Ripetere il test dopo 1-6 mesi • Tra 150 nmol/L (5,0 µg/dL) e 300 nmol/L (10,0 µg/dL) oppure il valore soglia superiore per il test locale: l'asse HPA è probabilmente parzialmente recuperato <ul style="list-style-type: none"> • Continuare o considerare di riprendere la terapia di mantenimento con GC se sintomatico • Continuare il piano steroideo in caso di stress • Ripetere il test dopo 1-6 mesi o procedere con il test di stimolazione con ACTH • ≥ 300 nmol/L (10 µg/dL) o soglia superiore per il test locale: probabile recupero dell'asse HPA <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere o non riprendere la terapia di mantenimento con GC • Nella maggior parte dei casi è sicuro interrompere la terapia con steroidi da stress. Valutare l'opportunità di eseguire il test di stimolazione con ACTH o continuare la terapia con steroidi da stress per 6-12 mesi, in base al giudizio clinico
	<p>Interpretazione della risposta a 30 o 60 minuti al test di stimolazione con ACTH a dose bassa o standard⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 400 nmol/L (14,5 mcg/dL) o soglia superiore per il test locale: asse HPA probabilmente non completamente ripristinato <ul style="list-style-type: none"> • Continuare o valutare la possibilità di riprendere la somministrazione di GC di mantenimento • Continuare la somministrazione di steroidi da stress • Ripetere il test dopo 1-6 mesi • ≥ 400 nmol/L (14,5 mcg/dL) o soglia del centro locale: asse HPA probabilmente completamente ripristinato <ul style="list-style-type: none"> • È sicuro interrompere la somministrazione di GC di mantenimento • Gli steroidi da stress non sono più necessari

¹ Le "triple dosi di mantenimento", riportate nella Tabella 9, mentre le dosi di mantenimento sono riportate nelle Tabelle 10 e 11

² I sintomi di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi possono includere affaticamento, debolezza, anoressia, nausea, cefalea, Tabella 2

³ Indicazioni per il dosaggio da stress nella Tabella 4. Le dosi standard da stress sono 30-50 mg/m²/die (stress moderato) e 100 mg/m²/die (stress grave) di equivalenti di idrocortisone, Tabelle 5 e 6

⁴ Alcuni endocrinologi forniscono istruzioni per una riduzione graduale aggiuntiva dei GC al di sotto dei livelli di mantenimento da effettuare prima di valutare l'asse HPA

⁵ La discussione sul test di stimolazione con ACTH a dosaggio standard rispetto a quello a basso dosaggio esula dall'ambito del presente documento; la scelta del test deve essere effettuata in base alla prassi locale

⁶ I valori esatti del cortisolo dipendono dal test locale utilizzato: consultare l'endocrinologo o il patologo di laboratorio locale

Abbreviazioni: GC, glucocorticoide; HPA, asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Tabella 9: “Triple dosi di mantenimento”, consigliate basate sul peso da utilizzare quando si riduce gradualmente il dosaggio dei glucocorticoidi

Peso	Prednisone o prednisolone ¹	Deflazacort ¹	Idrocortisone ²	Vamorolone ³
10-25 kg	5 mg al giorno per via enterale	6 mg al giorno per via enterale	20 mg al giorno per via enterale	Non applicabile
26-50 kg	10 mg al giorno per via enterale	12 mg al giorno per via enterale	40 mg al giorno per via enterale	
51-90 kg	15 mg al giorno per via enterale	18 mg al giorno per via enterale	60 mg al giorno per via enterale	

¹ suddiviso in 2 dosi al giorno

² suddiviso in 3-4 dosi al giorno

³ vedere la Tabella 8 per indicazioni sulla riduzione graduale del vamorolone

Tabella 10: Dosi di glucocorticoidi di mantenimento in base alla superficie corporea

Glucocorticoide	Fisiologico (mantenimento)
Idrocortisone ¹	8-10 mg/m ² /die
Prednisolone ²	2-3 mg/m ² /die
Prednisone ²	2-3 mg/m ² /die
Deflazacort ³	2.6 mg/m ² /die
Vamorolone	Non nota

¹La dose totale di idrocortisone è solitamente suddivisa in 3 dosi al giorno; è accettabile anche la suddivisione in 2 dosi al giorno.

²La dose totale di prednisone/prednisolone è solitamente suddivisa in 2 dosi al giorno; è accettabile anche la somministrazione in un'unica dose giornaliera.

³Il deflazacort non è solitamente utilizzato esclusivamente per la terapia sostitutiva di mantenimento. La frequenza di somministrazione per il mantenimento non è nota.

Tabella 11: Dosi di glucocorticoidi per il mantenimento in base al peso corporeo

Peso corporeo	Idrocortisone ¹	Prednisone/Prednisolone ²
18-25.9 kg (BSA 0.74-0.92 m ²)	Totale 7,5 mg/giorno, suddivisi in 2,5 mg - 2,5 mg - 2,5 mg	Totale 2 mg/giorno, suddivisi in 1 mg - 1 mg
26-38.9 kg (BSA 0.95-1.2 m ²)	Totale 10 mg/giorno, suddivisi in 5 mg - 2,5 mg - 2,5 mg	Totale 2 mg/giorno, suddivisi in 1 mg - 1 mg
39-53.9 kg (BSA 1.3-1.5 m ²)	Totale 12,5 mg/giorno, suddivisi in 5 mg - 5 mg - 2,5 mg	Totale 3 mg/giorno, suddivisi in 2 mg - 1 mg
54-69.9 kg (BSA 1.6-1.8 m ²)	Totale 15 mg/giorno, suddivisi in 5 mg - 5 mg - 5 mg	Totale 4 mg/giorno, suddivisi in 2 mg - 2 mg
>70 kg (BSA >1.9 m ²)	Totale 17,5 mg/giorno, suddivisi in 7,5 mg - 5 mg - 5 mg	Totale 4 mg/giorno, suddivisi in 2 mg - 2 mg

¹ La dose totale di idrocortisone è solitamente suddivisa in 3 dosi al giorno; è accettabile anche la suddivisione in 2 dosi al giorno.

² La dose totale di prednisone/prednisolone è solitamente suddivisa in 2 dosi al giorno; è accettabile anche la somministrazione in un'unica dose giornaliera.

Concetto chiave #5: i soggetti che stanno riducendo gradualmente la terapia con glucocorticoidi (vamorolone, deflazacort, prednisone o prednisolone) o che assumono dosi di mantenimento di glucocorticoidi devono continuare ad assumere dosi di steroidi da stress nei periodi di maggiore stress fino a quando non sia stato confermato il recupero dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

- I pazienti devono disporre di una scorta di idrocortisone, prednisone o prednisolone per via enterale e idrocortisone per via intramuscolare e un seguire il protocollo di dosi aggiuntive in caso di stress moderato e grave fino a quando non sia stato confermato il recupero dell'asse HPA.
- Il recupero dell'asse HPA può richiedere dai 6 ai 12 mesi o anche più tempo.

Concetto chiave #6: Quando si passa da un regime di glucocorticoidi a un altro, è necessario prestare attenzione a ridurre il rischio di insufficienza surrenalica / sindrome da sospensione dei glucocorticoidi.

- Quando si passa da un GC a un altro, se possibile, i pazienti dovrebbero essere trasferiti direttamente alla dose standard raccomandata per il trattamento della DBMD (Tabella 1). La dose può quindi essere ridotta gradualmente se si desidera una dose inferiore.
- Le persone affette da DBMD e i loro caregiver devono essere "rinforzati" sui segni e sintomi dell'insufficienza surrenalica, compresa la sindrome da sospensione dei glucocorticoidi e la crisi surrenale, prima di passare a un altro regime terapeutico con GC.
 - Se durante la transizione si manifestano segni di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi o insufficienza surrenalica, è necessario contattare il medico curante per discutere l'aumento della dose di GC o l'aggiunta di dosi aggiuntive di steroidi da stress, come indicato.
- Il rischio di soppressione surrenalica per i regimi terapeutici intermittenti con GC per la DBMD (ad es. "10 giorni di trattamento, 10 giorni di pausa" o "solo nel fine settimana") è probabilmente inferiore rispetto ai regimi terapeutici con GC giornalieri. Tuttavia, può sussistere un certo rischio, specialmente durante la transizione dai regimi terapeutici con GC giornalieri a quelli intermittenti.
- Se disponibile, è opportuno consultare un endocrinologo locale (o a distanza [ad es. telemedicina]) per assistere nella transizione da un regime GC giornaliero a uno intermittente.
- Il vamorolone non deve essere utilizzato per trattamenti con GC intermittenti o solo nel fine settimana.
- Esempi di approcci per la gestione delle transizioni dei GC sono riportati nella **Tabella 12:**

Tabella 12. Esempi di approcci per la transizione dei pazienti da un glucocorticoide a un altro o da un regime glucocorticoideo a un altro

Prendere in considerazione lo scenario desiderato per la transizione dei GC. La gestione proposta offre un potenziale approccio per effettuare la transizione da un GC o da un regime di GC a un altro. L'approccio raccomandato durante la transizione dei regimi di GC è quello di iniziare il nuovo GC alla dose standard di trattamento della DBMD (come indicato nelle informazioni di prescrizione) e poi titolare alla dose desiderata, se necessario. Durante la riduzione graduale del GC, se il soggetto manifesta sintomi di insufficienza surrenalica, sindrome da sospensione dei glucocorticoidi o debolezza muscolare, tornare alla dose precedente alla quale il soggetto si sentiva bene, continuare con questa dose fino a quando il soggetto non si sente di nuovo bene e quindi considerare una riduzione più graduale.

- Nei casi in cui i pazienti non riescano a passare alla dose completa raccomandata per la DBMD, consultare un endocrinologo locale (o a distanza [ad es. telemedicina]) per assistenza con il piano di transizione, se disponibile - potrebbero essere temporaneamente necessari GC aggiuntivi durante la transizione.
- In tutti i casi, assicurarsi di effettuare un rinforzo educativo del paziente/caregiver sui segni/sintomi dell'insufficienza surrenalica e sul piano steroideo in caso di stress.

Scenario	Gestione proposta
Passaggio da prednisone, prednisolone o deflazacort giornalieri a una dose di vamorolone di 6 mg/kg/giorno (approccio raccomandato)	<ul style="list-style-type: none"> • Non è necessario ridurre gradualmente il dosaggio; è possibile passare direttamente a 6 mg/kg/die di vamorolone • Assicurarsi che il primo giorno di somministrazione di vamorolone segua immediatamente l'ultimo giorno di somministrazione di prednisone, prednisolone o deflazacort, in modo da non saltare alcuna dose
Passaggio da Prednisone, prednisolone o deflazacort giornalieri a dosi di vamorolone < 6 mg/kg/die (o < dose massima)	<ul style="list-style-type: none"> • Oltre alla dose desiderata di vamorolone, iniziare il trattamento con idrocortisone, prednisone o prednisolone alla dose di mantenimento (Tabella 10 o 11) • Si consiglia di continuare per 4 settimane dopo la transizione per facilitare un passaggio graduale da uno all'altro, quindi interrompere • Se si sviluppano sintomi di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi iniziare una dose moderata di stress (Tabella 5) seguita da una riduzione graduale fino alla dose di mantenimento
Passaggio da vamorolone a prednisone, prednisolone 0,75 mg/kg/die o deflazacort 0,9 mg/kg/giorno (approccio raccomandato)	<ul style="list-style-type: none"> • Non è necessario ridurre gradualmente il dosaggio; è possibile passare direttamente al prednisone o al prednisolone 0,75 mg/kg/die o al deflazacort 0,9 mg/kg/die • Assicurarsi che il primo giorno di somministrazione di prednisone, prednisolone o deflazacort segua direttamente l'ultimo giorno di somministrazione di vamorolone, in modo da non saltare alcuna dose.

<p>Passaggio da Vamorolone a prednisone/ prednisolone in dosi < 0,75 mg/kg/die o deflazacort in dosi < 0,9 mg/kg/die</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se la dose di trattamento desiderata di prednisone, prednisolone o deflazacort supera la tripla dose di mantenimento (Tabella 9), non è necessario ridurre gradualmente il dosaggio. Passare direttamente alla dose desiderata. • Se la dose desiderata di prednisone, prednisolone o deflazacort è inferiore al triplo della dose di mantenimento (Tabella 9), passare alla dose di mantenimento tripla di prednisone, prednisolone o deflazacort (Tabella 9) e poi ridurre gradualmente di 2,5-5 mg ogni 2 settimane fino al raggiungimento della dose desiderata.
<p>Passaggio da Prednisone, prednisolone, deflazacort o vamorolone giornalieri a dosi intermittenti di prednisone, prednisolone o deflazacort, compresi 10 giorni di trattamento e 10 giorni di sospensione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare la terapia di mantenimento con prednisone, prednisolone o idrocortisone (Tabelle 10 e 11) nei giorni in cui non si riceve la dose di trattamento intermittente. Sugerire di continuare per 4 settimane e poi interrompere. Se si sviluppano sintomi da sindrome da sospensione dei glucocorticoidi, riprendere la somministrazione di mantenimento e valutare una durata più lunga del trattamento o una riduzione graduale delle dosi di mantenimento • Se la dose giornaliera del trattamento intermittente con prednisone, prednisolone o deflazacort supera la tripla dose di mantenimento (Tabella 9), non è necessaria alcuna riduzione graduale. Passare direttamente alla dose giornaliera desiderata del trattamento intermittente con prednisone, prednisolone o deflazacort • Se la dose giornaliera desiderata di prednisone, prednisolone o deflazacort intermittente è inferiore al triplo della dose di mantenimento (Tabella 9), passare alla dose tripla di mantenimento di prednisone, prednisolone o deflazacort nei giorni di trattamento (Tabella 9) e poi ridurre gradualmente di 2,5-6 mg ogni 2 settimane fino a raggiungere la dose giornaliera di trattamento intermittente desiderata • Assicurarsi che il primo giorno di trattamento con prednisone, prednisolone o deflazacort segua immediatamente l'ultimo giorno di trattamento giornaliero, in modo che non vengano saltate dosi. • Rieducare il paziente/caregiver sui segni/sintomi dell'insufficienza surrenalica e sul piano steroideo in caso di stress • Consultare un endocrinologo, se disponibile, e valutare la possibilità di eseguire un test dell'asse HPA dopo 1-6 mesi (Tabella 8, Fase 3), per determinare se è necessaria una copertura steroidea da stress continuativa di routine.

<p>Passaggio da Prednisone, prednisolone, deflazacort o vamorolone giornalieri a dosi di prednisone, prednisolone o deflazacort solo nel fine settimana</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare la terapia di mantenimento con prednisone, prednisolone o idrocortisone (Tabella 10 e 11) nei giorni in cui non si riceve la dose di trattamento intermittente. Sugerire di continuare per 4 settimane e poi interrompere. Se si sviluppano sintomi di sindrome da sospensione dei glucocorticoidi, riprendere la somministrazione di mantenimento e considerare una durata più lunga del trattamento o una riduzione graduale delle dosi di mantenimento • Se la dose giornaliera di prednisone, prednisolone o deflazacort somministrata solo nel fine settimana supera la tripla dose di mantenimento (Tabella 9), iniziare direttamente con la dose prevista per il trattamento nel solo weekend di prednisone, prednisolone o deflazacort • Se la dose giornaliera di prednisone, prednisolone o deflazacort somministrata solo nel fine settimana è inferiore alla tripla dose di mantenimento (Tabella 9), passare alla tripla dose di mantenimento di prednisone, prednisolone o deflazacort (Tabella 9) e poi ridurre gradualmente di 2,5-6 mg ogni 2 settimane fino a raggiungere la dose giornaliera desiderata di trattamento solo nel fine settimana • Assicurarsi che il primo giorno di somministrazione di prednisone, prednisolone o deflazacort solo nel fine settimana seguano direttamente l'ultimo giorno di somministrazione giornaliera del trattamento, in modo tale da non saltare alcuna dose • Rieducare l'individuo/i caregiver sui segni/sintomi dell'insufficienza surrenalica e sul piano di somministrazione di steroidi da stress • Consultare un endocrinologo, se disponibile, e valutare la possibilità di eseguire un test dell'asse HPA dopo 1-6 mesi (Tabella 8, Fase 3), per determinare se è necessaria una copertura steroidea da stress continuativa di routine
--	--

Ringraziamenti:

In onore del compianto Philip James "PJ" Nicholoff, per il suo contributo alla comunità globale della distrofia muscolare di Duchenne.

Autori:

Alexandra Ahmet, Kathi Kinnett, Maria-Elena Lautatzis, Hugh McMillan, Raoul Rooman, Kathryn Selby, Anne Marie Sbrocchi, Rachel Schrader, Aravindh Veeerapandiyam, Amanda Appel, Sasigarn Bowden, Anne Connolly, Janet Crane, Laura McAdam, Nadia Merchant, Garey Noritz, Maria Fernanda Ocho Molina, Stefan Nicolau, Julia Sorbara, Nora Renthal, Jaclyn Tamaroff, Sue Apkon, Meilan Rutter, Leanne Ward, David Weber, Jarod Wong, a nome di Parent Project Muscular Dystrophy e del Consorzio OPTIMZE DMD.

Contatto email: David Weber, MD, MSCE weberd@chop.edu

Riferimenti chiave e risorse aggiuntive:

Informazioni generali sulla gestione dell'insufficienza surrenalica

Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000569.

Bornstein SR, Allolio BA, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*.2016;101(2):364-89.

Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child*. 2023;108(11):871-8.

Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, et al. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood *Pediatrics*. 2007;119(2): e484-94.

Informazioni sull'equivalenza dei glucocorticoidi

Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function *Am J Med*. 1977;63(2):200-7

Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):1

Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency *J Pediatr* 2003;143:402–5. 73

Informazioni su vamorolone

European Medicines Agency Vamorolone Prescribing Information: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agamree> Last accessed 21 March 2025

FDA Vamorolone Prescribing Information In: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215239s000lbl.pdf Last accessed 21 March 2025

Ahmet A, Tobin R, Dang UJ, et al: Adrenal suppression from vamorolone and prednisone in Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2b clinical trial. *JCEM* 2025, 110(2):334-344.

Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, et al: Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology* 2024, 102(5):e208112

Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, 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.

Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, et al: Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw Open* 2022, 5(1):e2144178.

Mavroudis PD, van den Anker J, Conklin LS, et al. Population Pharmacokinetics of Vamorolone (VBP15) in Healthy Men and Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Pharmacol.* 2019,59(7):979-988.

Versione 1.0 del 28 aprile 2025, disponibile sul sito **www.parentprojectmd.org**.

© 2025 Parent Project Muscular Dystrophy. Tutti i diritti sono riservati.

Questa guida è protetta dalle leggi statunitensi sul copyright e il suo contenuto è di proprietà di PPMD. La riproduzione e la distribuzione della guida, tutta o in parte, senza l'autorizzazione scritta di PPMD sono vietate.

Traduzione a cura del Dr. Fabrizio Racca e di Parent Project aps **www.parentproject.it**.

Progetto realizzato con il contributo non condizionato di



Parent Project Muscular Dystrophy **JOIN THE FIGHT. END DUCHENNE.**