

Steroidbehandling av vuxna med Duchennes muskeldystrofi

Rekommendation från SNEMA, oktober 2023

Bakgrund

Uppskattningsvis 400 pojkar och män är i Sverige drabbade av Duchennes muskeldystrofi (DMD) (skattning från registerdata). Sjukdomen debuterar med en proximal muskelsvaghet som vanligtvis uppmärksammas i 2-4 årsåldern. Orsaken är mutationer i dystrofingenen (Xp21) som leder till en avsaknad av muskelisoformen av proteinet. DMD har hos de flesta patienter ett likartat sjukdomsförlopp med gångförlust strax innan tonåren följt av fortsatt förlust av muskelfunktion. Pojkarna har vid inträde i vuxenlivet oftast ett uttalad motoriskt handikapp. Viss variation finns, där enstaka patienter trots avsaknad av dystrofin kan ha bevarad gångförmåga till vuxen ålder. Eftersom dystrofinisoformer i neuron hos de flesta patienter också är påverkade är intellektuell funktionsnedsättning och neuropsykiatriska symtom vanliga. Tilltagande påverkan av andningsmuskulatur och hjärta är sedan avgörande för patientens livslängd [1].

Steroidbehandling hos barn

Introduktion av steroidbehandling i tidig ålder, riktad behandling för andningsfunktionen, medicinsk kardiomyopati behandling samt vid behov skolioskirurgi, har senaste årtiondena väsentligt förbättrat livskvalitet och ökat livslängden för patienterna [2-4]. Molekylärbiologisk behandling har senare år introducerats för vissa mutationstyper [5] och lovande resultat finns för genetisk behandling som har förutsättning att komma de flesta patienterna till del [6]. I Europa har behandling med Prednisolon varit vanligast och i Nordamerika Deflazacort. Randomiserade studier har jämfört olika doser och regimer, men inga direkt jämförande studier (*head to head*) har gjorts.

Aggregerade data antyder en något bättre bromsande effekt av Deflazacort avseende gångförlust och litet mer stöd för att viktuppgång och emotionell påverkan är mer framträdande vid behandling med prednisolon, medan mer urkalkning och katarakt noteras vid Deflazacort. Det har utmynnat i behandlingsrekommendationer av antingen Prednisolon 0,75 mg/kg kroppsvikt eller Deflazacort 0,9mg/kg kroppsvikt för barn, där rekommenderad behandlingsstart varierar något från diagnosställande till 4 års ålder.

Vamelorone är ett steroidpreparat med antagonistisk effekt på mineralcortikoidreceptorn som i studier ha visat sig ha likvärdig effekt som Prednisolon, men uppvisar en gynnsammare biverkningsprofil [7, 8]. Preparatet godkändes nyligen av FDA och beslut av EMA väntas under året.

Steroidbehandling hos vuxna

Fram till för tio år sedan var det vanligt att steroidbehandling sattes ut vid gångförlust, men flera studier gav stöd för att fortsatt behandling bromsade progress av funktion i övre extremiteter, lung- och hjärtfunktion. Man rekommenderar därför fortsatt steroidbehandling i vuxen ålder om inte biverkningar uppenbart överväger, alternativt att dosreduktion övervägs, då optimala doser i vuxenålder är okända [4, 9]. Kontinuerlig observans avseende skelettpåverkan rekommenderas, och på grund av binjuremargshämning måste plötsliga avbrott av behandlingen förhindras och tillfälliga dosökningar göras vid operativa ingrepp eller annan somatisk stress [1]. Steroidstudierna är huvudsakligen gjorda på barn och det finns ej stöd för fördel av något av de båda preparaten i vuxen ålder. Den positiva effekten antas bero på den aktiva sjukdomsprocessen, medan vissa typer biverkningar kan antas bero på en över tid ackumulerad effekt.

Val av steroidpreparat hos vuxna

Preparatbyte från Deflazacort till Prednisolon eller *vice versa* kan vid behov övervägas för vuxna, utgående från påvisade eller misstänkta biverkningar samt tillgänglighet och kostnader. Vid preparatbyte räknar man med att 6 mg Deflazacort motsvarar 5 mg Prednisolon.

Referenser

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):13.
2. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve*. 1994;17(4):386-91.
3. Griggs RC, Moxley RT, 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol*. 1991;48(4):383-8.
4. Quinlivan R, Messer B, Murphy P, Astin R, Mukherjee R, Khan J, et al. Adult North Star Network (ANSN): Consensus Guideline For The Standard Of Care Of Adults With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(6):899-926.
5. Takeda S, Clemens PR, Hoffman EP. Exon-Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s2):S343-S58.
6. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF, et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1122-31.
7. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1005-14.
8. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*. 2019;93(13):e1312-e23.
9. Bernert G, Hahn A, Kohler C, Meyer S, Schara U, Schlachter K, et al. [Expert recommendation: treatment of nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy]. *Nervenarzt*. 2021;92(4):359-66.