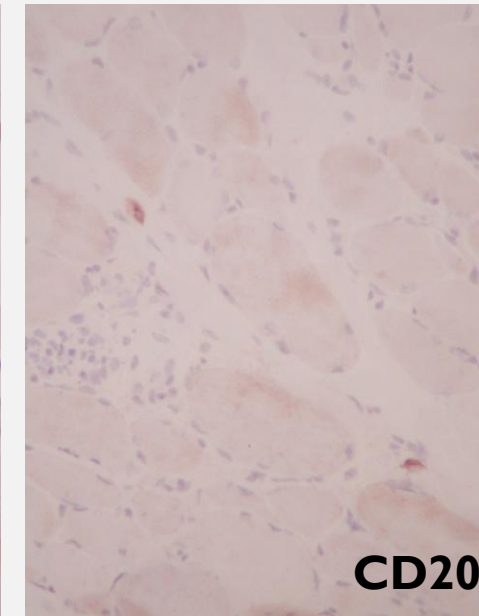
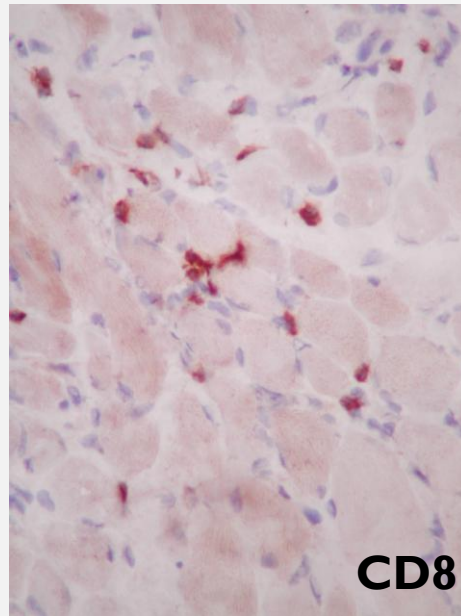
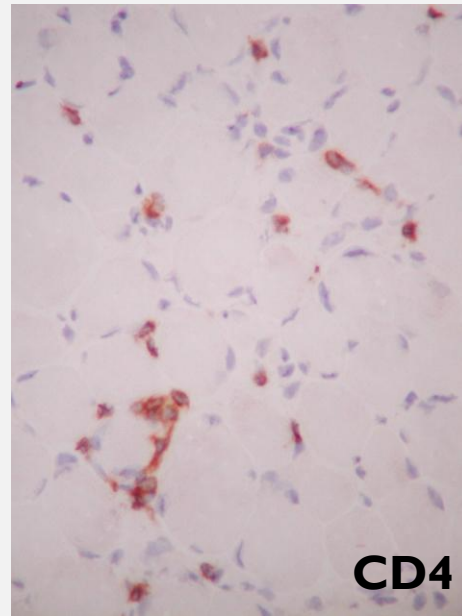
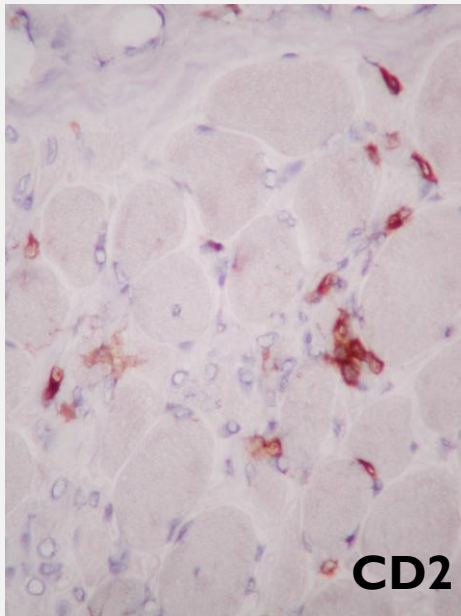
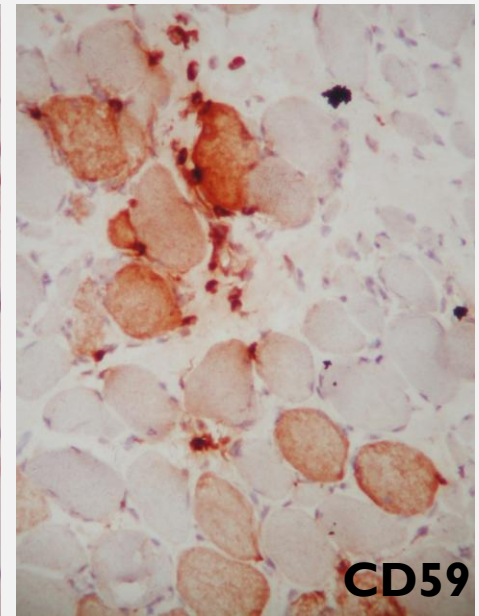
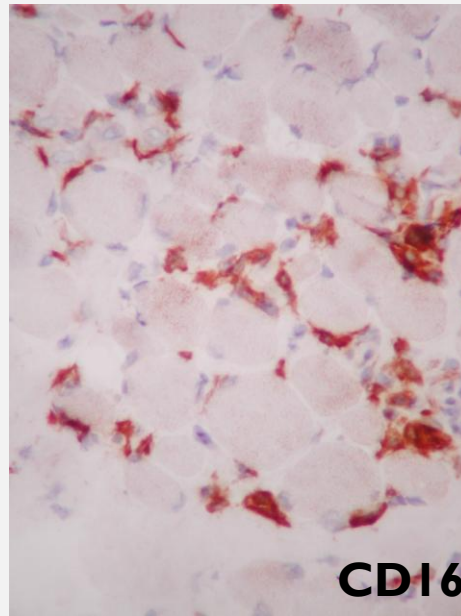
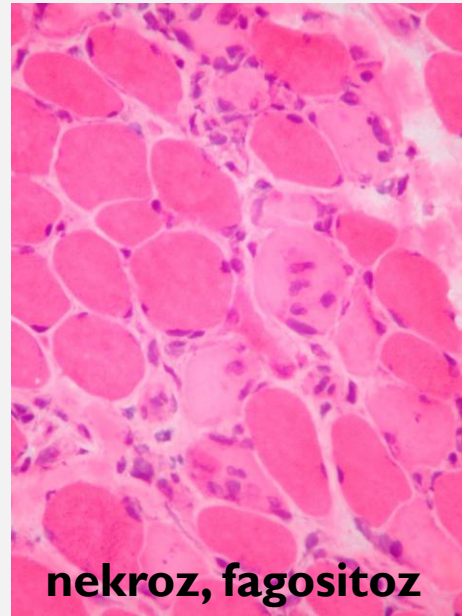
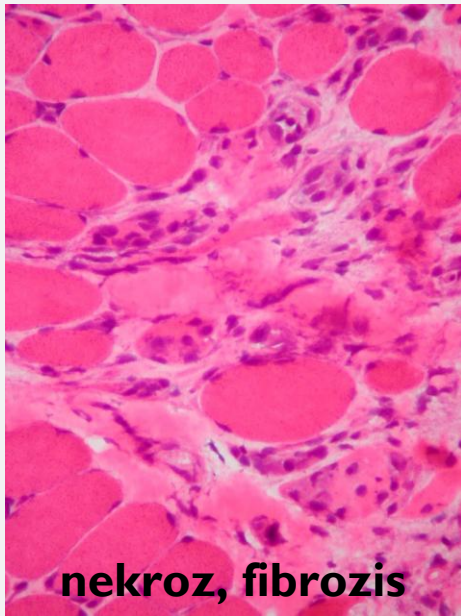


DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ VE STEROİD TEDAVİLERİ

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Yeditepe Üniversitesi
Pediatri Bölümü

SUNUM İÇERİĞİ

- DMD Patofizyolojisi
- Steroid Etki Mekanizmaları
- Standart steroidlerin klinik faydaları ve yan etkileri
- Vamoloron
- Steroidlerin erken kullanımı



Beril Talim

Kas hasarı



İnflamasyon



Kas yıkımı ↑

Rejenerasyon ↓

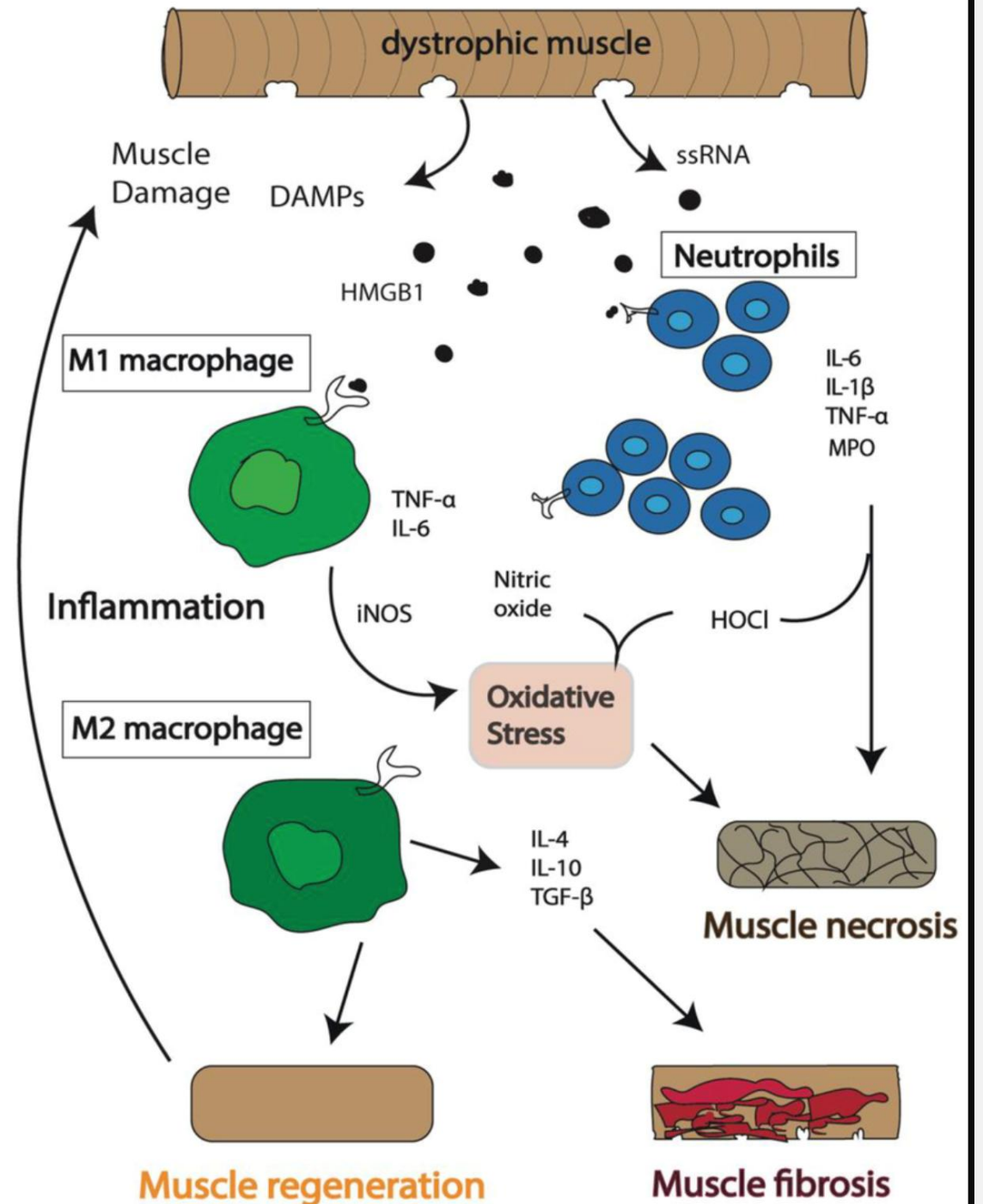


Fibrozis / yağ infiltrasyonu



Fonksiyon kaybı

Tulangekar, A., & Sztal, T. E. (2021). Inflammation in Duchenne muscular dystrophy—exploring the role of neutrophils in muscle damage and regeneration. *Biomedicines*, 9(10), 1366.



GLUKOKORTİKOİDLER **GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖRÜNE (GR) BAĞLANIR**

1 Transrepresyon (**Temel anti-inflamatuvar etki**)

- NF- κ B aktivitesi DMD'de kronik olarak artmıştır
- GR, NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak:
 - Proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α , IL-1 β , IL-6) azaltır

Inflamatuvar genlerin inhibisyonu

2 Transaktivasyon (**Anti-inflamatuvar gen ekspresyonu**)

- GR-ligand glukokortikoid yanıt elementlerine (GRE) bağlanır
 - I κ B α (NF- κ B inhibitörü)
 - Annexin-I
 - IL-10

Metabolik genlerin aktivasyonu- kemik, Glukoneogenez, endokrin

TARİHÇE

- Drahman, 1974- evet
- Siegel, 1974- hayır
- Mendell, NEJM 1989- geniş randomize kontrollu çalışma

Clinical Trial

> [Lancet](#). 1974 Dec 14;2(7894):1409-12. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90071-3.

Prednisone in Duchenne muscular dystrophy

[D B Drachman](#), [K V Toyka](#), [E Myer](#)

PMID: 4140328 DOI: [10.1016/s0140-6736\(74\)90071-3](#)

KLASİK STEROİD TEDAVİLERİ

- Prednizon/ Prednizolon
- Deflazakort

TEDAVİ BAŞLAMA YAŞI

Parametre	Klinik Öneri
Başlangıç Zamanı	Önemli fiziksel gerileme başlamadan önce (genellikle 4 yaş civarı, ancak daha erken de başlanabilir).
Kriterler	Motor becerilerin plato yapması veya gerilemeye başlaması.
Erken Dönem (0-3 Yaş)	Yeni veriler, 2 yaşından önce başlanan tedavinin motor fonksiyonları korumada potansiyel faydaları olduğunu göstermektedir.

DOZ

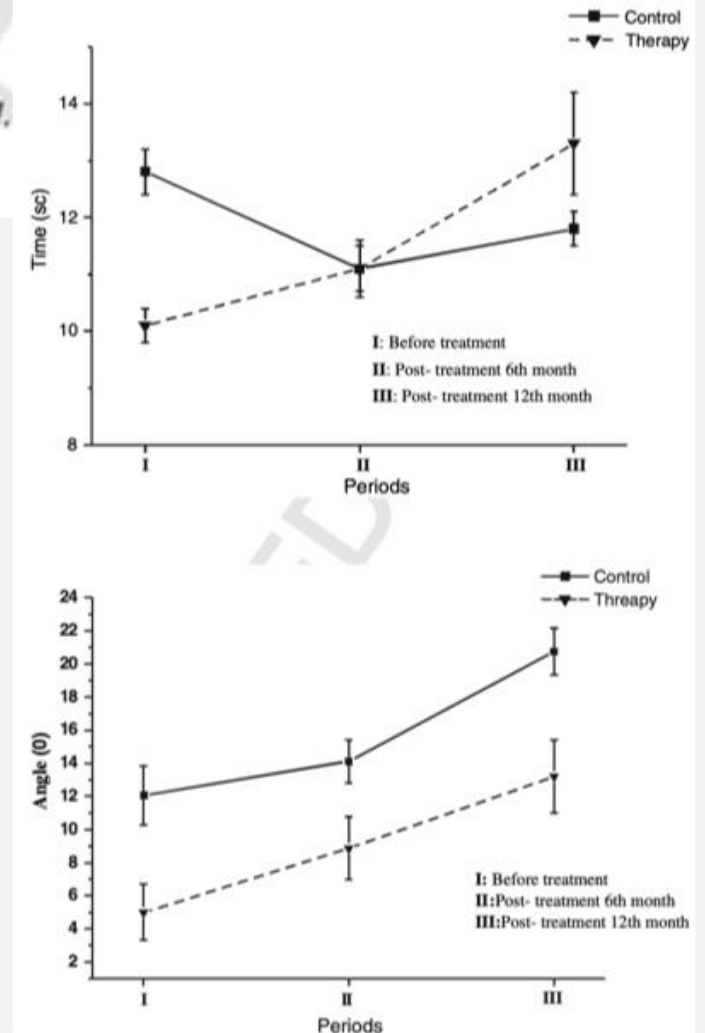
- **Prednizon / Prednizolon**
- Günlük doz: 0,75 mg/kg/gün
- Aralıklı (hafta sonu) rejim: 5 mg/kg/gün, haftada 2 gün (toplam 10 mg/kg/hafta)
- Klinik fayda:
 - Ambulasyon süresini uzatır
 - Kas gücü ve solunum fonksiyonlarını korur
- Temel sınırlılık:
 - Büyüme baskılanması
 - Kilo artışı ve kemik/metabolik yan etkiler

Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis

Ö. Yılmaz^a, A. Karaduman^a and H. Topaloğlu^b

^aHacettepe University School of Physiotherapy, Ankara, Turkey, and ^bDepartment of Child Neurology, Hacettepe Children's Hospital, Ankara, Turkey

Steroidler skolyozu ve önler, çalışma=66,
kontrol n=22



- **Deflazakort**
- Prednizolonun oksazolin türevi
- Günlük doz: 0,9 mg/kg/gün
- 1,3 mg deflazacort yaklaşık olarak 1 mg prednizona eşdeğerdir
- Klinik etki:
Prednizon ile benzer motor kazanımlar
- Bazı çalışmalarda:
 - Ambulasyon kaybı daha geç
 - Kilo alımı nispeten daha az
- Ancak:
 - Katarakt
 - Davranışsal yan etkiler
 - Büyüme ve kemik etkileri hâlâ net değil

İLK RANDOMİZE ÇALIŞMALAR

- **Prednizon / Prednizolon**
- Birkaç randomize kontrollü çalışmalarda:
 - **Ortalama kas gücünde artış**
 - Standart zamanlı fonksiyon testlerinde iyileşme (merdiven çıkma, 9 m yürüme, yerden kalkma)
- **103 DMD'li erkek çocukta (6 ay):**
 - Ortalama kas gücü: **%11 artış**
 - 4 basamak merdiven çıkma süresi:
 - Prednizon: **~4 sn**
 - Plasebo: **~7 sn**
→ **%43 daha hızlı**
- Etki profili:
 - **10 gün içinde başlar**
 - **3 ayda maksimum**
 - **6–18 ay boyunca korunur**

Mendell, 1989
Griggs, 1991
Griggs, 1993

- **Deflazakort**
- **9 aylık randomize çalışmada (n=28):**
 - Kas gücü ve fonksiyonda **plaseboya üstünlük**
- Gözlemsel ve kontrollü çalışmalarda:
 - Motor fonksiyon ölçümlerinde iyileşme
 - **Yürüme yeteneği kaybında gecikme**
- Ortalama ambulasyon süresi kazanımı:~**13 ay**

Mesa 1991, Angelini 1994, Biggar, 2001 ve 2006

STEROİDLERİN KLİNİK FAYDALAR: AKCİĞER VE ORTOPEDİK

- **Akciğer Fonksiyonu:** Glukokortikoid tedavi, **DMD’de** solunum fonksiyonlarını korur ve **fonksiyonel kaybın ilerlemesini yavaşlatır**
- Günlük prednizon, zorlu vital kapasiteyi (FVC) plaseboya göre %11 oranında iyileştirir.
- **Skolyoz ve Yürüme:** Uzun süreli steroid kullanımı skolyoz cerrahisi ihtiyacını azaltır ve bağımsız yürümeyi ortalama **2 ila 4 yıl** uzatabilir.

KARDIYOLOJİ

- Randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler:
 - Glukokortikoid tedavi:
 - **Yeni başlayan kardiyomiyopati riski azalır.**
 - Kardiyak fonksiyon kaybının **ilerlemesi yavaşlar.**
- Klinik sonuç:
 - **Kalp yetmezliğine bağlı mortalitede azalma**
 - Buna bağlı olarak **toplam mortalitede düşüş**

- **FOR-DMD Çalışması (n = 196)**
- **En güçlü karşılaştırmalı RCT**
- Karşılaştırılan rejimler:
 - Günlük prednizon (0,75 mg/kg/gün)
 - Günlük deflazakort (0,9 mg/kg/gün)
 - Aralıklı prednizon (0,75 mg/kg/gün, 10 gün açık / 10 gün kapalı)
- **3 yıllık sonuçlar:**
 - Günlük prednizon $\approx$ günlük deflazakort
→ Motor fonksiyon (yerden kalkma hızı), FVC ve tedavi memnuniyeti açısından **benzer**
 - **Her iki günlük rejim, aralıklı prednizondan daha etkilidir**
 - Yerden kalkma hızında klinik olarak anlamlı fark (**$\sim 0,06$ kalkma/sn**)
- **Yan etki profili:**
 - **Prednizon(Günlük,aralıklı)** → daha fazla **kilo artışı**
 - **Deflazakort** → daha fazla **büyüme yavaşlaması**

Gugileri, 2023

KARŞILAŞTIRMA

	Prednisolone	Deflazacort
Kilo artışı	Yüksek risk	Düşük Risk
Katarakt	Düşük	Yüksek
Boy kısalığı	++	++++
Kemik kırığı	+++	+++(-) vertebra
Fiyat	Ucuz	Pahalı
Etki	+++	+++(+)(-)

GEMİNİ'YE GÖRE

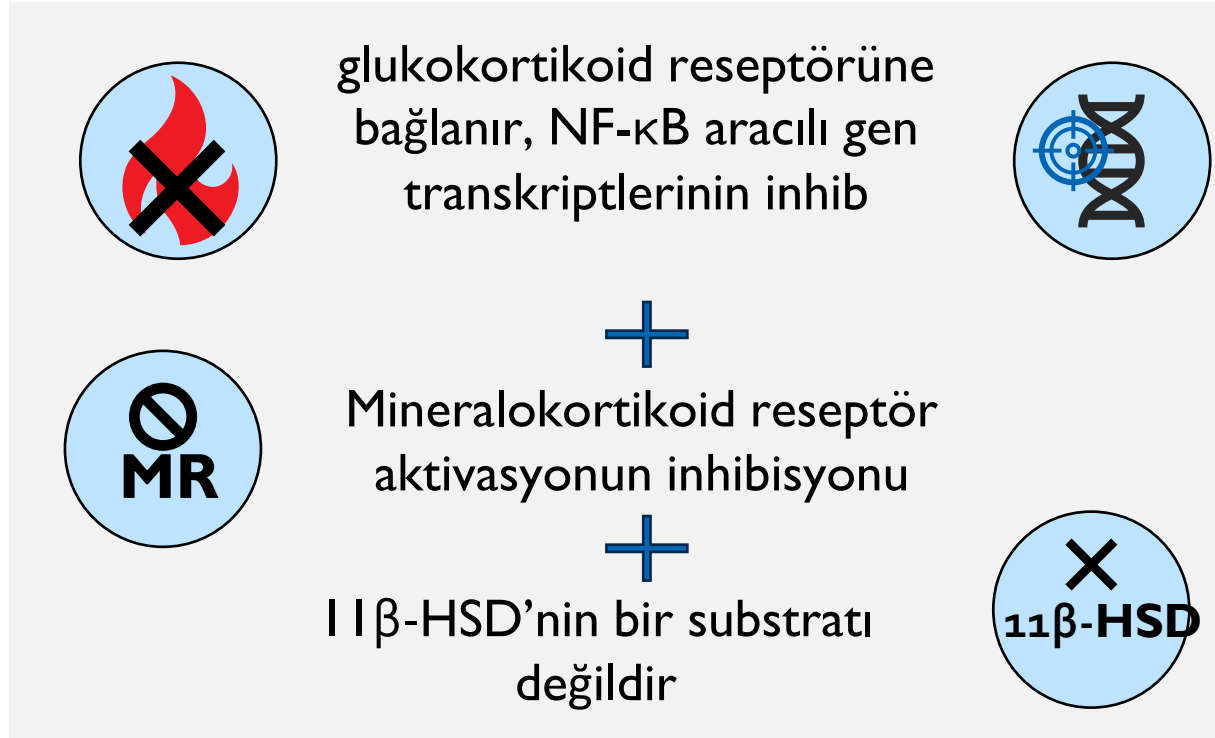
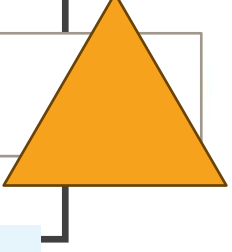
- Prednisolone ile başla-erişim kolay, ucuz, etkin
- Kilo ve davranış izlemi
- Deflazacort'a geç

YILLAR İÇİNDE

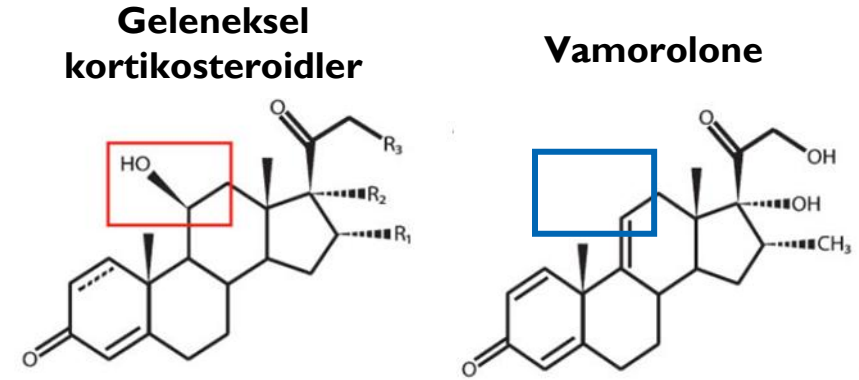
	1974-1989	Güncel
İzlem	Kilo artışı	Kemik sağlığı
Süre	<2 yıl	10+ yıl, katarakt, puberte
İlaç	Prednisolone	Prednisolone ve Deflazacort
Doz	Günlük	Esnek
Büyüme	Boy kısalığı	Endokrinoloji

VAMOROLONE-ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİNLİĞİ KORUYUP KLASİK GLUKOKORTİKÖİD YAN ETKİLERİNİ AZALTMAK ÜZERE TASARLANMIŞ DISSOSİYATİF BİR STERÖİD

Vamorolone, diğer kortikosteroidlerden farklı olarak C11 hidroksil grubunun bir karbon-karbon çift bağı ile değiştirilmiş olduğu modifiye bir kimyasal yapıya sahip, ayrıışmış (dissosiyatif) bir kortikosteroiddir



Figures adapted from Heier CR, et al. 2013² under the [CC BY 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/) licence.

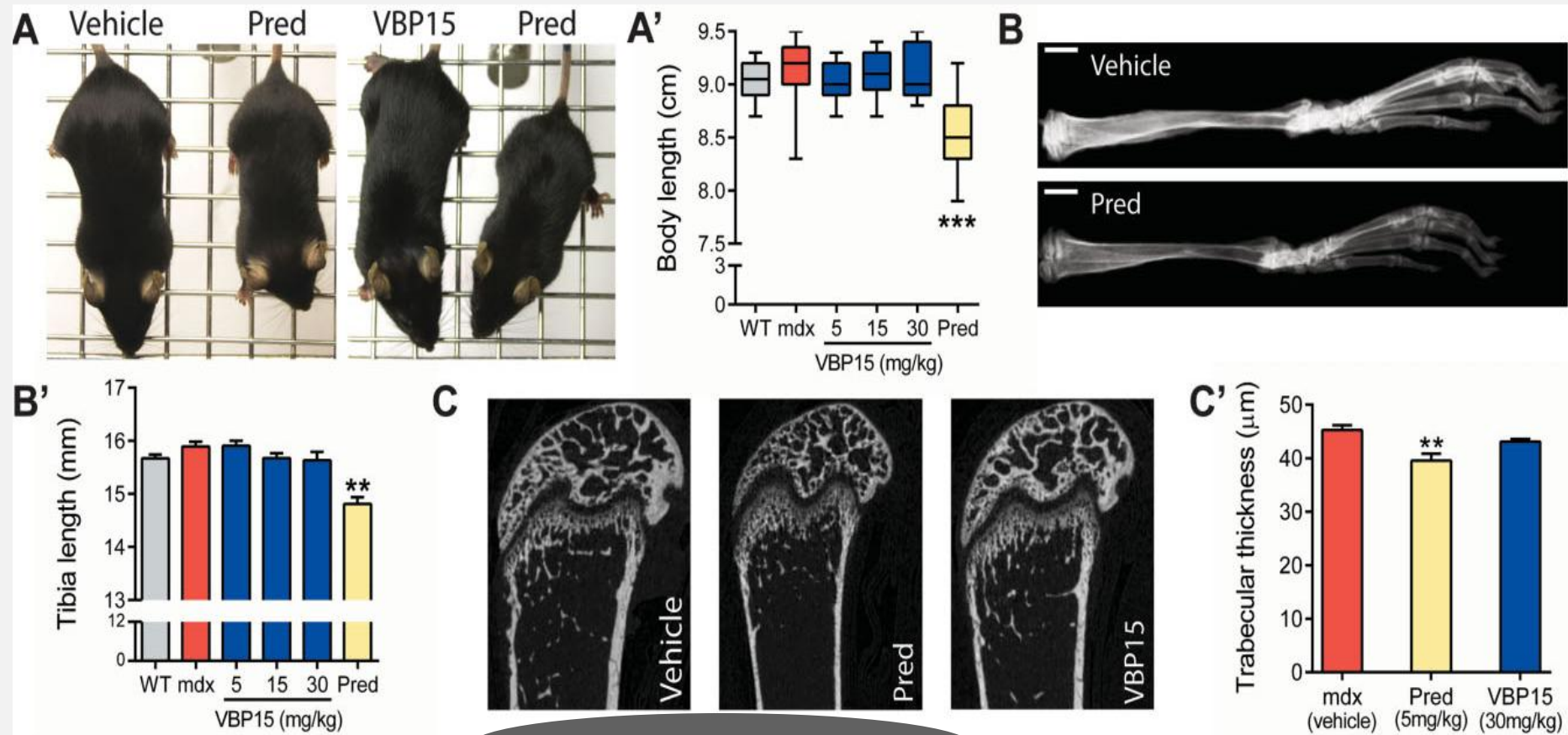


Kemik sağlığı bakımından...

SAFETY: GROWTH SUPPRESSION, BONE FRAGILITY

➤ Stunting of body and bone length, osteopenia in *mdx* mice

- VBP15 >> pred
- > 10 fold difference



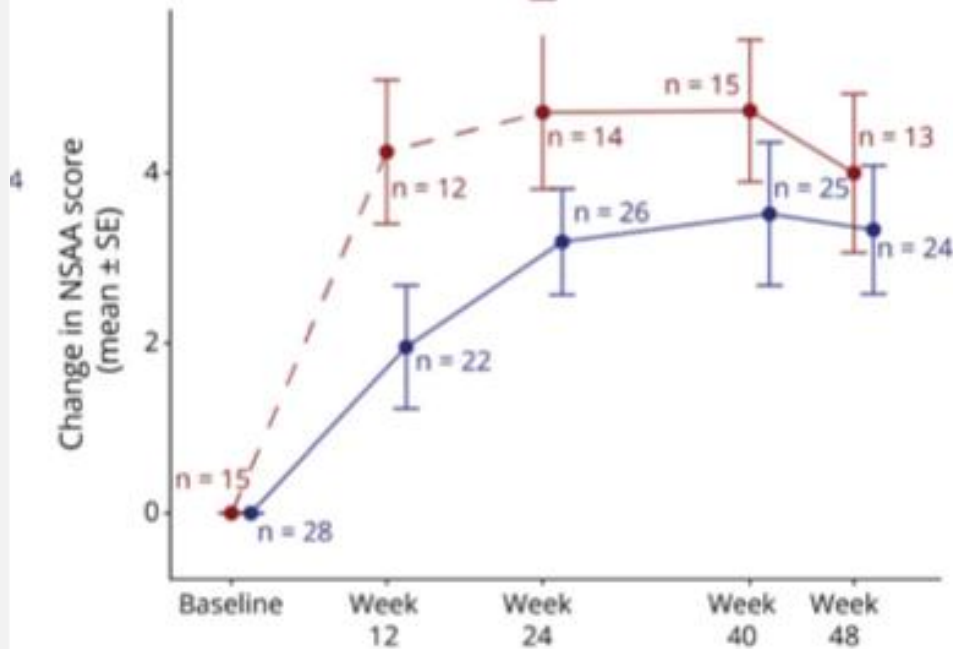
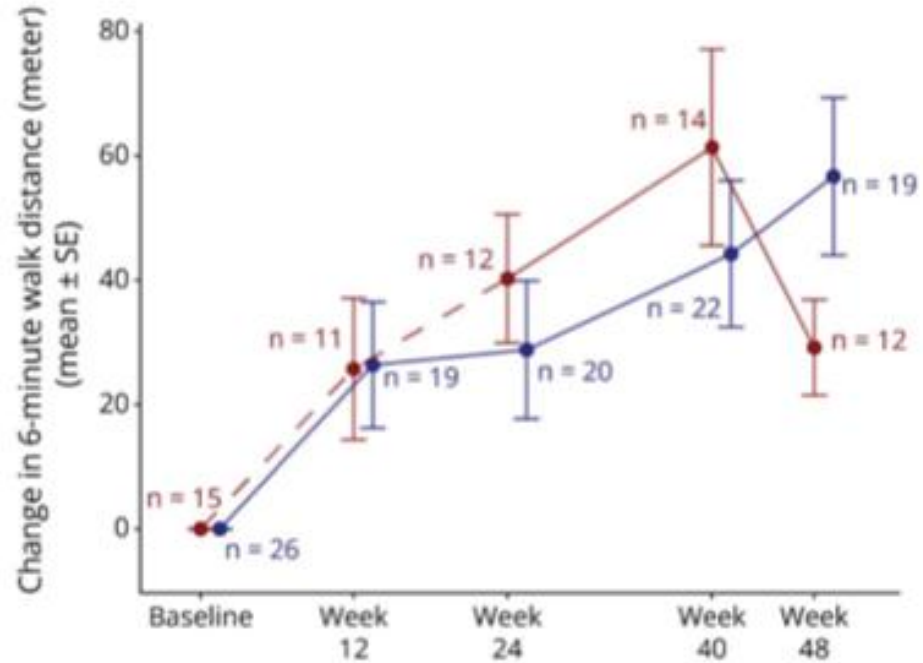
Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy

A Randomized Controlled Trial

Utkarsh J. Dang, PhD, Jesse M. Damsker, PhD, Michela Guglieri, MD, Paula R. Clemens, MD, Seth J. Perlman, MD, Edward C. Smith, MD, Iain Horrocks, MD, Richard S. Finkel, MD, Jean K. Mah, MD, Nicolas Deconinck, MD, Nathalie M. Goemans, MD, PhD, Jana Haberlová, MD, Volker Straub, MD, PhD, Laurel Mengle-Gaw, PhD, Benjamin D. Schwartz, MD, PhD, Amy Harper, MD, Perry B. Shieh, MD, PhD, Liesbeth De Waele, MD, Diana Castro, MD, Michele L. Yang, MD, Monique M. Ryan, MBBS, MMed, FRACP,

Correspondence

Dr. Hoffman
ehoffman@binghamton.edu



n=122

KARŞILAŞTIRMA

	Prednisone	Vamorolone
Etki mekanizması	Transrepresyon (iyi) Transaktivasyon (kötü)	Transrepresyon (iyi)
Biyobelirteç	Glucocorticoid reseptör	Mineralocorticoid reseptör
Boy	Olumsuz	Olumlu
Kemik	Osteoporoz	Osteoporoz azalmış
Adrenal	Olumsuz	Olumsuz
Kilo artışı	Evet	Evet
Davranış	Agresyon	Agresyon az
Fonksiyon-48 hafta sonra	Benzer	Benzer
Fiyat	Ucuz	Ucuz değil



FİL 
Molekül:
PREDNİZOLON

Temel Klinik Yaklaşım:
KABA KUVVET: Maksimum antienflamatuar etki sağlar ancak çevresine karşı duyarsızdır.

Yan Etkiler
Belirgin büyüme geriliği, kemik yoğunluğunda ciddi azalma ve hızlı kilo alımı



KURT 
Molekül:
DEFLAZAKORT

Temel Klinik Yaklaşım:
STRATEJİK TAKİP: Kilo kontrolünde biraz daha çevik olsa da sinsi yan etkilere sahiptir.

Yan Etkiler
KATARAKT RİSKİ (Görüşe sis indirme), büyüme baskılanması ve osteoporoz



YUNUS 
Molekül:
VAMOROLONE

Temel Klinik Yaklaşım:
ZARİF KORUMA: Dissosiyatif yapısıyla sadece hedefe odaklanır, hastaya yük olmaz.

Büyüme hızını korur, kemik dostudur ve mineralokortikoid antagonizması ile kalp sağlığını destekler.



ERKEN STEROİD KULLANIMI

- **Neden erken yaşta?**
- DMD’de kas hasarı ve inflamasyon **çok erken yaşta**
- Klinik belirti ortaya çıkmadan önce:
 - Motor gelişim **yaşıtların gerisinde**
 - “Balayı dönemi” sırasında **göreceli kazanımlar** görülebilir
- Fibrozis yerleşmeden önce müdahale:
 - **Teorik olarak daha fazla kas lifinin korunmasını** sağlayabilir

High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy

Anne M. Connolly^{a,b,*}, Jeanine Schierbecker^a, Renee Renna^a, Julaine Florence^a

- Yaş: ortalama **~8 yaş**, ancak **erken ambulator dönem** hedefler
- **Haftada iki gün yüksek doz oral prednizonun (toplam 10 mg/kg/hafta)** DMD'li erkek çocuklarda **kas gücü üzerine etkisini ve yan etki profilini** değerlendirmek
- Bulgular:
 - Üst ve alt ekstremitelerde kas gücünde **anlamlı artış**
 - **Lineer büyüme korunmuştur**
 - Obezite oranları diğer grupla benzerdir
- Sonuç:
 - **Alternatif (intermittent) rejimlerle erken dönemde fayda mümkündür**

<3 YAŞ

- **Doğal seyir: Erken dönemde ne oluyor?**
- **Connolly ve ark., 2013 (Doğal Seyir – Bayley-III)**
 - Yaş: 24 erkek çocuk, yaş aralığı **1–3 yaş** (ortalama 1.9 ± 0.7).
- Steroid almayan DMD’li bebeklerde:
 - **Gross motor skorlar belirgin düşük**
 - Yaş arttıkça **yaşıtlarına göre gerileme**
- Bayley-III:
 - Erken yaş için **duyarlı ve uygulanabilir** bir ölçüt

Connolly AM et al. “Motor and Cognitive Assessment of Infants and Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network.” Muscle & Nerve. 2013;48(6):882–891

TWICE-WEEKLY GLUCOCORTICOSTEROIDS IN INFANTS AND YOUNG BOYS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

ANNE M. CONNOLLY, MD,^{1,2} CRAIG M. Z Aidman, MD,^{1,2} PAUL T. GOLUMBEK, MD, PhD,^{1,2} MARY M. CRADOCK, PhD,²
KEVIN M. FLANIGAN, MD,³ NANCY L. KUNTZ, MD,⁴ RICHARD S. FINKEL, MD,⁵ CRAIG M. MCDONALD, MD,⁶

- Yaş: **0.4–2.4 yıl**
- Rejim:
 - **Haftada iki gün prednizolon (5 mg/kg/dose)**
- Sonuçlar (1 yıl):
 - Bayley-III **gross motor skorlarında artış**
(tedavi edilenlerde +0.5 puan, kontrol grubunda –1.3 puan)
 - **Lineer büyüme korunmuştur**
 - **Cushingoid görünüm gözlenmemiştir**
 - En sık yan etki: **kilo artışı (%56)**

Once Weekly Infant Corticosteroid Trial for DMD

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05412394

Sponsor ⓘ Anne M. Connolly

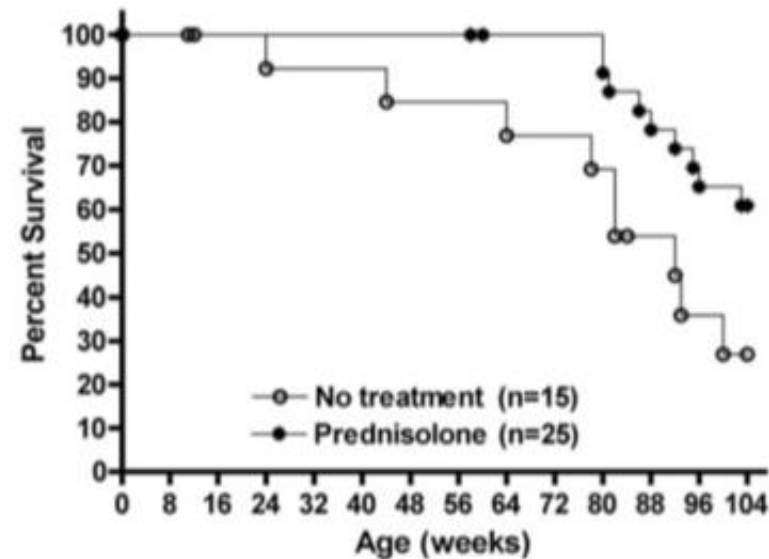
Connolly ve ark. tarafından yürütülen yeni bir klinik çalışma **haftada bir kez steroid rejiminin(5 mg/kg/g) DMD'li** küçük yaş grubunda etkinlik ve güvenliği (çalışma devam etmektedir).

WEEKLY ORAL PREDNISOLONE IMPROVES SURVIVAL AND STRENGTH IN MALE *mdx* MICE

RICHARD M. KEELING, AM,¹ PAUL T. GOLUMBEK, MD, PhD,^{1,2}
ELIZABETH M. STREIF, BS,¹ and ANNE M. CONNOLLY, MD^{1,2}

¹Department of Neurology, Box 8111, Washington University School of Medicine,
660 South Euclid Avenue, St. Louis, Missouri 63110, USA

²Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

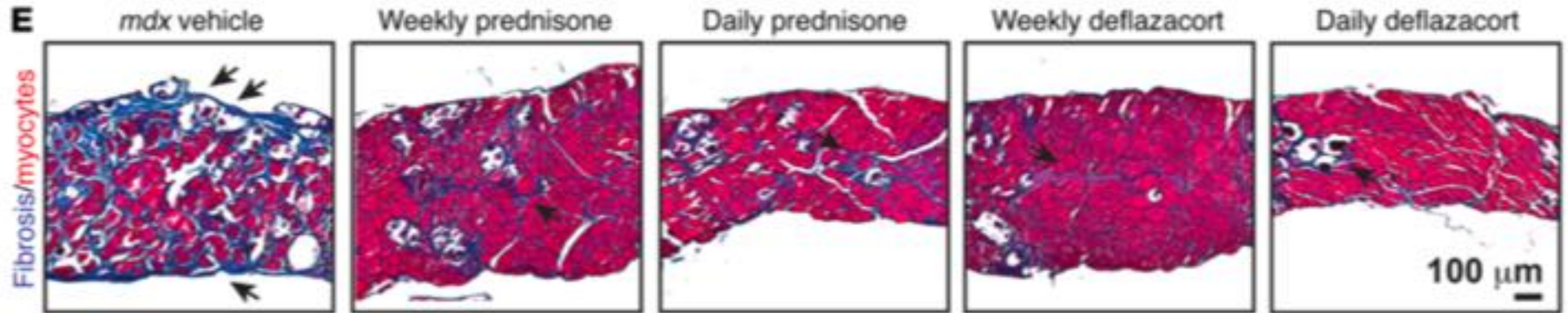


2006

Intermittent glucocorticoid steroid dosing enhances muscle repair without eliciting muscle atrophy

Mattia Quattrocelli, David Y. Barefield, James L. Warner, Andy H. Vo, Michele Hadhazy, Judy U. Earley, Alexis R. Demonbreun, and Elizabeth M. McNally

Center for Genetic Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA.



2017

Fbxo32/atrogin-1 ----atrofi

High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy

Anne M. Connolly^{a,b,*}, Jeanine Schierbecker^a, Renee Renna^a, Julaine Florence^a

^a*Department of Neurology, Saint Louis Children's Hospital, Washington University School of Medicine, Box 8111, 660 S. Euclid Avenue, 63110 Saint Louis, MO, USA*

^b*Department of Pediatrics, Saint Louis Children's Hospital, Washington University School of Medicine, Box 8111, 660 S. Euclid Avenue, 63110 Saint Louis, MO, USA*

Received 10 December 2001; received in revised form 7 June 2002; accepted 3 July 2002

TWICE-WEEKLY GLUCOCORTICOSTEROIDS IN INFANTS AND YOUNG BOYS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

ANNE M. CONNOLLY, MD,^{1,2} CRAIG M. ZAIDMAN, MD,^{1,2} PAUL T. GOLUMBEK, MD, PhD,^{1,2} MARY M. CRADOCK, PhD,² KEVIN M. FLANIGAN, MD,³ NANCY L. KUNTZ, MD,⁴ RICHARD S. FINKEL, MD,⁵ CRAIG M. MCDONALD, MD,⁶ SUSAN T. IANNACCONE, MD,⁷ PALLAVI ANAND, MBBS,¹ CATHERINE A. SIENER, PT, MHS,¹ JULAINE M. FLORENCE, PT, DPT,¹ LINDA P. LOWES, PT, PhD,³ LINDSAY N. ALFANO, PT, DPT, PCS,³ LINDA B. JOHNSON, PT,⁶ ALINA NICORICI, BS,⁶ LESLIE L. NELSON, PT, PhD,⁷ JERRY R. MENDELL, MD,³ and
FOR THE MDA DMD CLINICAL RESEARCH NETWORK

¹Department of Neurology, Washington University School of Medicine, Saint Louis, St. Louis, Missouri 63110, USA

DMD 18-36 AY

Amaç

18–36 ay Duchenne Musküler Distrofili çocuklarda **haftalık düşük doz prednizolonun** erken motor gelişim ve güvenlik profiline etkisini değerlendirmek

Kontrol Kolu (n=20): Steroid başlanmayan standart grup

Tedavi Kolu (n=20): Haftalık prednizolon 2.8 mg/kg

- **Etkililik:** Bayley-IV, GRO, NSAA
- **Güvenlik:** büyüme, metabolik profil, adrenal baskılanma, kemik sağlığı (DEXA)
- İstanbul, Ankara...

12 Nisan 2026