

# Akondroplasi barn 0–3 år

Medisinske forhold og litt om kliniske medikamentstudier

**Svein O. Fredwall**

*Overlege, ph.d, medisinsk faglig rådgiver*

*TRS Kompetansesenter for sjeldne diagnoser*

*og*

*Leder av tverrfaglig akondroplasi-klinikk*

*Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet*

# Akondroplasi

- Vanligste av skjelettdysplasiene som fører til kortvoksthet
- Forekomst: ca 1:20 000 – 1:30 000
- I Norge: fødes ca 3 barn hvert år
- TRS: har ca 100 registrerte med akondroplasi
- I verden: 250.000 – 300.000 med diagnosen
  
- 80% oppstår i en familie uten andre kortvokste
- Dominant arv – 50% sjanse for å videreføre til egne barn

# Akondroplasi – årsak

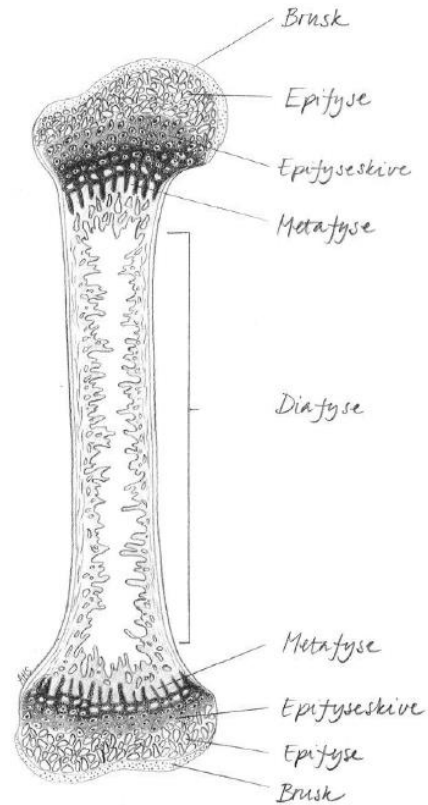
- Skyldes en variant (mutasjon) i *FGFR3*-genet (Fibroblast Growth Factor Receptor 3)
- Fører til nedsatt benvekst
  - I lange rørknokler
  - I ryggen
  - Feilstillinger i bena
  - Endringer i ansiktsskjelettet
- Kortvoksthet
  - Kvinner:  $\approx 124$  cm
  - Menn:  $\approx 132$  cm



# Akondroplasi – diagnose

- Oppdages vanligvis kort tid etter fødsel eller ved ultralyd i svangerskapet (etter 24.uke)
- Basert på typiske kjennetegn og på røntgenbilder
- Bekreftes med en gentest (FGFR3-genet)

# FGFR3: Fibroblast Growth Factor Receptor 3



*FGFR3 genet bidrar til regulering av vekst*

# Konstant hemming av benveksten

## Akondroplasi



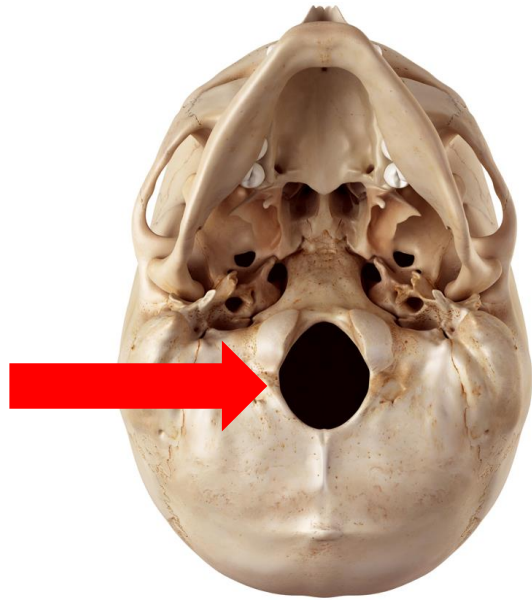
# Akondroplasi – karakteristiske kjennetegn

- Disproporsjonal kortvoksthet
  - Korte overarmer og lårben
  - Bolen omtrent som hos fullvokste
- Stort hode, underutviklet mellomansikt
- Frontal bossing
- Ekstra hudfolder
- Thorakolumbal kyfose
- Trident hånd
- Hypotoni
- Senere: økt lumbal lordose



*Tegninger: Annette Holt Skogan*

# Mest alvorlige komplikasjoner ved akondroplasi 0-3 år



**Foramen magnum stenose**



**Thorakolumbar kyfose**



**Søvnapnè  
(pustestopp ved søvn)**

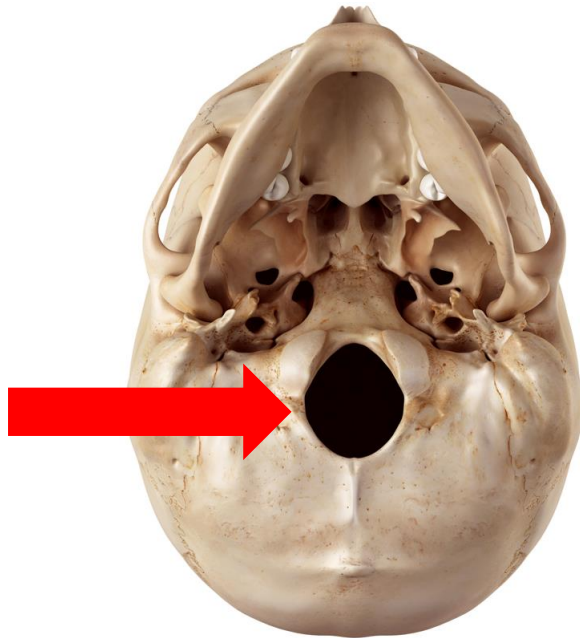


## Andre forhold å følge med på

- Foramen magnum stenose (20%)
- Sentral and obstruktiv søvnapne (pustestopp) (50-70%)
- Feilstilling i ryggen (kyfose) (10-15%)
  
- Hjulbeinhet (40-50%)
- Hyppige øvre luftveisinfeksjoner/kronisk mellomørebetennelse (70-90%)
- Nedsatt hørsel og språkutvikling (25-40%)
- Forsinket motorisk utvikling

# Foramen magnum stenose (1)

- Trange forhold i bakre skallegrop/øverst i nakken
- Foramen magnum diameter ved akondroplasi **redusert med opptil 50%**
- Den mest alvorlige komplikasjonen hos spedbarn med akondroplasi (0–3 år)
- Kan føre til alvorlige neurologiske komplikasjoner, pustestopp og spedbarnsdød



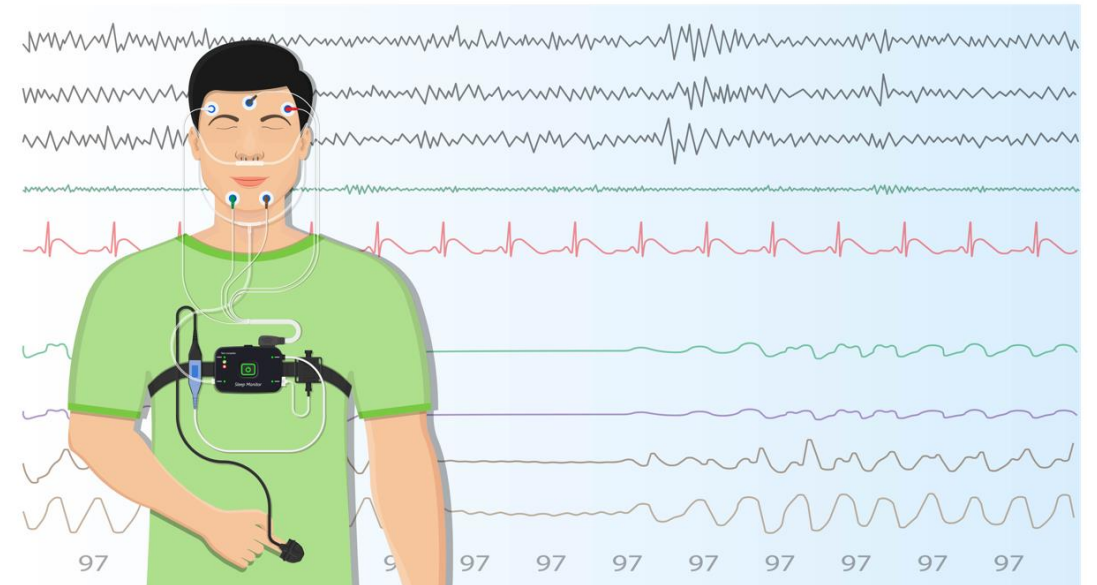
# Foramen magnum stenose (2)

## Symptomer:

- Utilpass/sutrete, dårlig matlyst
- Økende hodeomkrets
- Søvnapné (pustestopp om natten)
- Slapp i beina, dårligere motorisk funksjon
- Økte reflekser
- **OBS: kan være få/ingen symptomer!**
- MR av hode og bakre skallegrup gjøres derfor rutinemessig på alle spedbarn med akondroplasi (vanligvis ved 3 mnd alder)
- Operasjon (dekompresjon) kan være aktuelt om for trange forhold

# Søvnapnè – pustestopp ved søvn

- Sentral søvnapnè pga spinal stenose
- Obstruktiv søvnapnè pga trange forhold i ansiktsskjelettet eller store polypper/tonsiller
- Symptomer: pustestopp under søvn, uopplagt på dagtid, sutrete
- Rutine søvregistrering (polysomnografi) gjøres hos alle spedbarn < 1 års alder – vanligvis ved 4-6 mnd



# Thorakal kyfose – «kul på ryggen»

- Vanlig ved akondroplasi (opptil 90%)
- Går vanligvis over når barnet begynner å reise seg/stå (fra 2-3 års alder) – senest 1 år etter

## Forebygging:

- Unngå at barnet sitter uten støtte
- Om økende kul bør barnet vurderes av ryggkirurg



# Ortopedi – bøye legger, forlengelse?

- Ca 40% får bøye leggben
- Hvis gangvansker eller smerter kan det være aktuelt med operasjon
- Noen velger forlengelsesoperasjon (fra 8-9 års alder)
- Evt. også samtidig forlengelse av overarmer
- Fysioterapeut bør følge med på rygg og motorisk utvikling



# Øreverker, hørsel, språk

- Ørebetennelser vanlig ved akondroplasi
  - 75-90% av barna får øreverker
  - Ca 50% må ha ventilasjonsrør (dren)
- Mange må fjerne mandler (tonsiller) og polypper («falske mandler»)
- Mer pågående mht operasjon hos barn med akondroplasi i forhold til andre «ørebarner»
- Obs væske i mellomøret
- Obs hørsel og språkutvikling!
- Anbefaler regelmessig oppfølging hos ØNH-lege



# Internasjonale anbefalinger for oppfølging av akondroplasi

2020

CLINICAL REPORT Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care

American Academy  
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

## Health Supervision for People With Achondroplasia

Julie Hoover-Fong, MD, PhD, FACMG,\* Charles I. Scott, MD, FAAP,<sup>†</sup> Marilyn C. Jones, MD, FAAP,<sup>‡</sup> COMMITTEE ON GENETICS

2021

CONSENSUS  
STATEMENT



## International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia

Ravi Savarirayan<sup>1</sup>, Penny Ireland<sup>2</sup>, Melita Irving<sup>3</sup>, Dominic Thompson<sup>4</sup>, Inês Alves<sup>5</sup>,  
Wagner A. R. Baratela<sup>6</sup>, James Betts<sup>7</sup>, Michael B. Bober<sup>8</sup>, Silvio Boero<sup>9</sup>, Jenna Briddell<sup>10</sup>,  
Jeffrey Campbell<sup>11</sup>, Philippe M. Campeau<sup>12</sup>, Patricia Carl-Innig<sup>13</sup>, Moira S. Cheung<sup>14</sup>,  
Martyn Cobourne<sup>15</sup>, Valérie Cormier-Daire<sup>16</sup>, Muriel Deladure-Molla<sup>17</sup>, Mariana del Pino<sup>18</sup>,  
Heather Elphick<sup>19</sup>, Virginia Fano<sup>20</sup>, Brigitte Fauroux<sup>21</sup>, Jonathan Gibbins<sup>22</sup>, Mari L. Groves<sup>23</sup>,  
Lars Hagenäs<sup>24</sup>, Therese Hannon<sup>25</sup>, Julie Hoover-Fong<sup>26,27</sup>, Morrys Kaisermann<sup>28</sup>,  
Antonio Leiva-Gea<sup>29</sup>, Juan Llerena<sup>30</sup>, William Mackenzie<sup>31</sup>, Kenneth Martin<sup>32</sup>,  
Fabio Mazzoleni<sup>33</sup>, Sharon McDonnell<sup>34</sup>, Maria Costanza Meazzini<sup>35</sup>, Josef Milerad<sup>36</sup>,  
Klaus Mohnike<sup>37</sup>, Geert R. Mortier<sup>38</sup>, Amaka Offiah<sup>39,40</sup>, Keiichi Ozono<sup>41</sup>,  
John A. Phillips III<sup>42</sup>, Steven Powell<sup>43</sup>, Yosha Prasad<sup>44</sup>, Cathleen Raggio<sup>45</sup>, Pablo Rosselli<sup>46</sup>,  
Judith Rossiter<sup>47</sup>, Angelo Selicorni<sup>48</sup>, Marco Sessa<sup>49</sup>, Mary Theroux<sup>50</sup>, Matthew Thomas<sup>51</sup>,  
Laura Trespedi<sup>52</sup>, David Tunkel<sup>53</sup>, Colin Wallis<sup>54</sup>, Michael Wright<sup>55</sup>, Natsuo Yasui<sup>56</sup> and  
Svein Otto Fredwall<sup>57,58</sup>





# Kontroller/oppfølging 0-2 år – del 1

Sjekkliste til helsepersonell, for kontroller av barn, ungdom og voksne med akondroplasi.

0-2 år: Undersøkelser innen første leveår:

Hvilke undersøkelser	Anbefalt når?	Utført dato:
MR av hode og bakre skallegrop	Helst innen 3–6 måneders alder, tidligere ved mistanke om foramen magnum stenose (symptomer, forsinket motorisk utvikling, nevrologiske funn).	
Polysomnografi	I løpet av 3–6 måneders alder og senest innen første leveår, før ved symptomer på søvnapne.	
Gentest (FGFR3), for å bekrefte diagnosen	Innen første leveår	

[sjekkliste-oppfølging-akondroplasi revidert-25.04.24.pdf \(sunnaas.no\)](#)

# Kontroller/oppfølging 0-2 år – del 2

0 – 2 år: Hyppige kontroller:

Hva skal kontrolleres?	Hyppighet?	Kontroll utført, datoer:
Hodeomkrets ( <a href="#">bruk akondroplasi-spesifikke kurver</a> )	Månedlig	
Vekt og lengde ( <a href="#">bruk akondroplasi-spesifikke kurver</a> )	Hver 3. måned	
Motorisk utvikling ( <a href="#">bruk akondroplasi-spesifikke milepælskurver</a> )	Hver 6. måned	
Symptomer på foramen magnum stenose	Hver 6. måned	
Symptomer på søvnapne	Hver 6. måned	
Rygg/thorakal kyfose	Hver 6. måned	
Feilstillinger i bena	Hver 6. måned	
Øvre luftveisinfeksjoner og ørebetennelser	Hver 6. måned	
Hørsel	Hver 6. måned	
Språkutvikling	Hver 6. måned	
Informasjon om sittestilling	Hver 6. måned	

[sjekklister-oppfølging-akondroplasi\\_revidert-25.04.24.pdf \(sunnaas.no\)](#)



# Kontroller/oppfølging 3-5 år

## 3-5 år: Årlige kontroller

Hva skal kontrolleres?	Hypighet?	Kontroll utført, datoer:
Vekt, høyde og hodeomkrets ( <a href="#">bruk akondroplasi-spesifikke kurver</a> )	En gang årlig	
Motorisk utvikling ( <a href="#">bruk akondroplasi-spesifikke milepælskurver</a> )	En gang årlig	
Symptomer på foramen magnum stenose (opptrer sjelden etter 3 års alder)	En gang årlig	
Symptomer på søvnapne	En gang årlig	
Rygg/thorakal kyfose	En gang årlig	
Feilstillinger i bena	En gang årlig	
Øvre luftveisinfectionsjoner og ørebetennelser	En gang årlig	
Hørsel	En gang årlig	
Språkutvikling	En gang årlig	
Kosthold og aktivitet	En gang årlig	
Behov for tilrettelegging i barnehage og hjemme	En gang årlig	

[sjekklister-oppfølging-akondroplasi\\_revidert-25.04.24.pdf \(sunnaas.no\)](#)

# Akondroplasi-spesifikke vekstkurver

[Achondroplasia Growth Charts – Download Growth Charts for Achondroplasia \(achondroplasia-growthcharts.com\)](#)

# Akondroplasi-spesifikke kurver for motoriske milepæler

[motoriske milepæler, skjema til nedlasting.pdf\(sunnaas.no\)](#)

*Ireland et al. 2012. Dev Med Child Neurol 54:532–537*

# Akondroplasi-klinikken på Rikshospitalet



Akondroplasi-klinikken -  
Oslo universitetssykehus  
HF (oslo-  
universitetssykehus.no)

Fra TRS: Lege, ergoterapeut, (fysioterapeut)

Fra OUS: genetiker, fysioterapeut, nevrokirurg og radiolog

Fra Lovisenberg: ØNH/søvnspesialist

Ved behov: Ryggortoped og barneortoped (OUS)

# Inntil nå – ingen behandling utover kirurgi

## Medisinske komplikasjoner



## Forlengelseskirurgi

Fra: Paley D. Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia. Children. 2021 Jun 24;8(7):540.



# Behandling av akondroplasi er på väg, kan gi nye muligheter

2021

## MEDICINSK KOMMENTAR

# Behandling av akondroplasi är på väg – kan ge nya möjligheter

## FLERA PREPARAT SOM STIMULERAR TILLVÄXT ÄR I KLINISKA PRÖVNINGAR

Akondroplasi är en uttalad skelettdysplasi med många medicinska och kirurgiska problem. Det är den vanligaste formen av monogen skelettdysplasi med extrem, disproportionerlig kortvuxenhet och en genomsnittlig vuxenlängd på ca 125 cm för kvinnor och 132 cm för män. Tillståndet orsakas av en aktiverande mutation i genen för fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3), och översignaleringen orsakar en hämning av celledning och hypertrofi i tillväxt-



**Ola Nilsson**, professor, överläkare, barnkliniken, Universitetssjukhuset Örebro; Örebro universitet; Skelettdysplasiteamet och barnendokrinologiska mottagningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
• [ola.nilsson@ki.se](mailto:ola.nilsson@ki.se)

praktiska problem i vardagen och behandlas därför inte sällan med ortopedisk benförlängning, vilket är en långdragen och ofta smärtsam procedur.

Någon medicinsk behandling som ger en kliniskt signifikant förbättrad tillväxt finns för närvarande inte.

Akondroplasi är visserligen en godkänd indikation för tillväxthormonbehandling i Japan. Men effekten är i medeltal endast ca 3 cm efter 10 års behandling och tillväxthormon-

en funktionell antagonist till FGFR3-signalering i tillväxtbrosket [2].

### Nya behandlingar av akondroplasi

Denna kunskap har lett till att nya farmakologiska behandlingar har utvecklats som antingen hämmar FGF, FGFR3-signalering, MAPK-signalering eller stimulerar CNP-signalering, vilka alla leder till hämning av de överaktiva FGFR3-receptorernas signalering via MAPK. Flera av dessa behandlingar har visat lovande resultat i prekliniska studier och är nu i olika faser av kliniska studier [3].

Längst har en CNP-analog med förlängd



# Aktuelle medikamenter for akondroplasi

**Vosoritide**  
(Voxzogo®)  
BioMarin

**TransCon**  
Ascendis Pharma

**Infigratinib**  
QED Therapeutics

Virker på litt ulike  
mekanismer

# Vosoritide

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

NEJM 2019

ORIGINAL ARTICLE

## C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia

Ravi Savarirayan, M.B., B.S., M.D., Melita Irving, M.B., B.S., M.D., Carlos A. Bacino, M.D., Bret Bostwick, M.D., Joel Charrow, M.D., Valerie Cormier-Daire, M.D., Ph.D., Kim-Hanh Le Quan Sang, Ph.D., Patricia Dickson, M.D., Paul Harmatz, M.D., John Phillips, M.D., Natalie Owen, M.S.N., Anu Cherukuri, Ph.D., Kala Jayaram, M.D., George S. Jeha, M.D., Kevin Larimore, Ph.D., Ming-Liang Chan, Ph.D., Alice Huntsman Labeled, Ph.D., Jonathan Day, M.B., B.S., Ph.D., and Julie Hoover-Fong, M.D., Ph.D.

Lancet 2020

Articles



## Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial

Ravi Savarirayan, Louise Tofts, Melita Irving, William Wilcox, Carlos A Bacino, Julie Hoover-Fong, Rosendo Ullot Font, Paul Harmatz, Frank Rutsch, Michael B Bober, Lynda E Polgreen, Ignacio Ginebreda, Klaus Mohnike, Joel Charrow, Daniel Hoernschmeyer, Keiichi Ozono, Yasemin Alanay, Paul Arundel, Shoji Kagami, Natsuo Yasui, Klane KWhite, Howard M Saal, Antonio Leiva-Gea, Felipe Luna-González, Hiroshi Mochizuki, Donald Basel, Dania M Porco, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labeled, Jonathan Day

- Dobbelblindet RCT
- N=121 barn
  - 60 i beh. gruppen
  - 61 i placebo-gruppen
- Alder: 5–18 år
- Daglige s.c inj. med vosoritide 15ug i 1 år

### Funn:

- Gj.snitt økt høydevekst (**1,57 cm/år**)
- Godt tolerert, ingen alvorlige bivirkninger

# Vosoritide – 2 års data

2021

Genetics  
inMedicine

[www.nature.com/gim](http://www.nature.com/gim)



## BRIEF COMMUNICATION

Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

Ravi Savarirayan<sup>1</sup>✉, Louise Tofts<sup>2</sup>, Melita Irving<sup>3</sup>, William R. Wilcox<sup>4</sup>, Carlos A. Bacino<sup>5</sup>, Julie Hoover-Fong<sup>6</sup>, Rosendo Ullot Font<sup>7</sup>, Paul Harmatz<sup>8</sup>, Frank Rutsch<sup>9</sup>, Michael B. Bober<sup>10</sup>, Lynda E. Polgreen<sup>11</sup>, Ignacio Ginebreda<sup>12</sup>, Klaus Mohnike<sup>13</sup>, Joel Charrow<sup>14</sup>, Daniel Hoernschemeyer<sup>15</sup>, Keiichi Ozono<sup>16</sup>, Yasemin Alanay<sup>17</sup>, Paul Arundel<sup>18</sup>, Yumiko Kotani<sup>19</sup>, Natsuo Yasui<sup>19</sup>, Klane K. White<sup>20</sup>, Howard M. Saal<sup>21</sup>, Antonio Leiva-Gea<sup>22</sup>, Felipe Luna-González<sup>22</sup>, Hiroshi Mochizuki<sup>23</sup>, Donald Basel<sup>24</sup>, Dania M. Porco<sup>25</sup>, Kala Jayaram<sup>25</sup>, Elena Fischeleva<sup>26</sup>, Alice Huntsman-Labed<sup>26</sup> and Jonathan R. S. Day<sup>26</sup>

+1,57cm

# Vosoritide godkjent av FDA og EMA 2021



## **USA Food and Drug Administration (FDA)**

- **August 2021**
- **Barn  $\geq$  5 år**



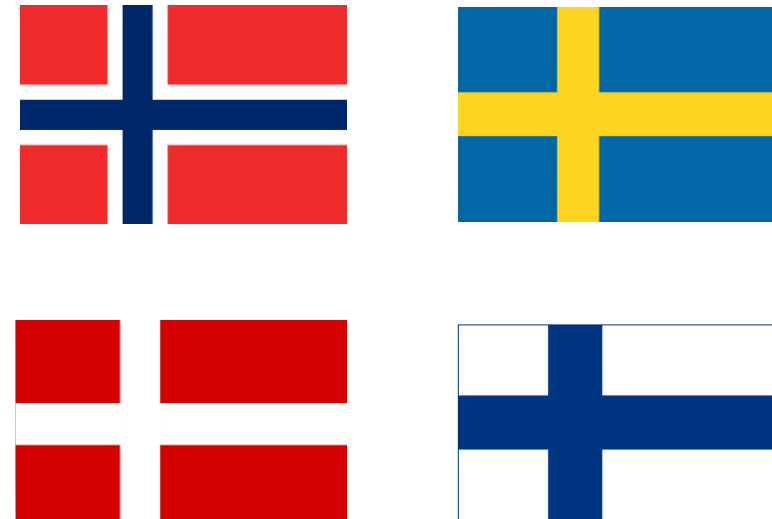
## **European Medicines Agency (EMA)**

- **November 2021**
- **Barn  $\geq$  2 år**

# Vosoritide (Vozogo<sup>®</sup>) tilbys nå i over 40 land ...



+++



# TransCon CNP (Navapegritide)

Lancet okt 2023

Once-weekly TransCon CNP (navepegritide) in children with achondroplasia (ACcomplisH): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial



Ravi Savarirayan,<sup>a,b,c,\*</sup> Daniel G. Hoernschemeyer,<sup>d</sup> Merete Ljungberg,<sup>e</sup> Yuri A. Zarate,<sup>f,g</sup> Carlos A. Bacino,<sup>h</sup> Michael B. Bober,<sup>i</sup> Janet M. Legare,<sup>j</sup> Wolfgang Högl,<sup>k</sup> Teresa Quattrin,<sup>l</sup> M. Jennifer Abuzzahab,<sup>m</sup> Paul L. Hofman,<sup>n</sup> Klane K. White,<sup>o</sup> Nina S. Ma,<sup>o</sup> Dirk Schnabel,<sup>p</sup> Sérgio B. Sousa,<sup>q</sup> Meng Mao,<sup>r</sup> Alden Smith,<sup>r</sup> Mukta Chakraborty,<sup>r</sup> Adebola Giwa,<sup>r</sup> Bent Winding,<sup>s</sup> Birgitte Volck,<sup>s</sup> Aimee D. Shu,<sup>t</sup> and Ciara McDonnell<sup>u</sup>



- Flere studier i gang
- Inkl. ny **spedbarns-studie (0-2 år)**
- Planlagt oppstart august 2024
- Aktuelt at Norge/Oslo er med

- Dansk firma
- CNP analog
- Injeksjon i huden en gang pr uke
- Foreløpig kun tilgjengelig i kliniske studier

## Resultater nylig publisert (ACcomplisH)

- Alder 2-10 år, oppfølging i 52 uker
- 42 fikk aktiv behandling, 15 fikk placebo
- Høyeste dose 100ug (n=11)  
Effekt  $\approx$  vosoritide (5,42 vs 4,35 cm) **(+1,07 cm)**
- Bivirkningsprofil  $\approx$  vosoritide

# Infigratinib

- + 3,38 cm pr år (n=12)
- Oppfølging (gj.snitt) 71 uker
- God sikkerhetsprofil
- Ingen alvorlige bivirkninger rapportert

- **PROPEL 3-studien**
- **I Norge: Akondroplasi-klinikkene på Rikshospitalet og Haukeland**
- Alder 2,5 - <17 år
- Første pas inn i PROPEL (observasjonsstudie) 25.okt 2023
- Oppstart PROPEL 3 (intervensjonsstudien) ca august 2024?

# Spørsmål?

**Mer informasjon om akondroplasi**  
[Akondroplasi - Sunnaas sykehus HF](#)