

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 tillväxtbroskets celler. Kliniskt kännetecknas akondroplasi av extrem kortvuxenhet med korta armar och ben och särskilt korta överarmar och lårben (rizomeli) samt makrocefali.

Medicinska komplikationer inkluderar hydrocefalus, hypotoni, spinal stenosis, hörselnedsättning och obstruktiv sömnapné och andningsinsufficiens. Foramen magnum-stenosis är en allvarlig konsekvens av sjukdomen och måste monitoreras noggrant, då den ofta klämmer på cervikala delen av ryggmärgen resulterande i olika grader av myelomalaci, centrala apnéer och ökad risk för plötslig död.

Den extrema kortvuxenheten orsakar



Ola Nilsson, professor, överläkare, barnkliniken, Universitetssjukhuset Örebro; Örebro universitet; Skelettdysplasiteamet och barnendokrinologiska mottagningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● 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 tillväxthormonbehandling på denna indikation är därför ytterst begränsad utanför Japan [1].

Ökad förståelse av mekanismer

Ökad förståelse av skeletttillväxt och skelettdysplasiers patogena mekanismer har öppnat möjligheter för flera olika farmakologiska interventioner.

FGFR3 signalerar via flera olika signaleringsvägar där översignaleringen via mitogenaktiverat proteinkinase (MAPK) verkar vara viktigast för den hämmade skeletttillväxten. Natriuretisk peptid av C-typ (CNP) identifierades från grishjärna redan 1990, men det var först med utvecklingen av humangenetiken kombinerad med kunskap från studier av genetiskt modifierade möss som man förstod att CNP inte har sin viktigaste fysiologiska funktion i nervsystemet, vätskebalansreglering eller hjärt-kärlsystemet, utan i tillväxtbrosket. CNP är till skillnad från ANP (natriuretisk förmakspeptid) och BNP (natriuretisk peptid av B-typ) en selektiv agonist för natriuretisk peptidreceptor typ 2 (NPR2), och dess signalering i tillväxtbroskets celler leder till ökad celledning, matrixproduktion, cellhypertrofi och därmed ökad tillväxthastighet. Följaktligen leder funktionsförlustmutationer i generna för CNP eller NPR2 till kortvuxenhet och funktionsförstärkningsmutationer i samma gener till långvuxenhet. I tillväxtbrosket verkar NPR2 till stor del genom att hämma MAPK-signalering, vilket leder till ökad tillväxt. CNP har alltså motsatt effekt mot FGFR3-signalering och kan betraktas som

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 halveringstid, vosoritid, kommit. En fas 2-studie publicerad under förra året indikerade att behandling ökade tillväxthastigheten med ca 1,5–2 cm/år och därmed nästan normaliserade tillväxthastigheten hos barn med akondroplasi och att denna effekt bestod under behandling upp

»En viktig fråga är om dessa nya behandlingar även har positiva effekter på andra komplikationer...«

till 42 månader med en väsentligen lindrig biverkningsprofil [4]. En nyligen publicerad studie i Lancet rapporterade en 12 månader randomiserad, dubbelblindad fas 3-studie med dagliga injektioner av vosoritid (15,0 µg per/kg) eller placebo till 110 barn (åldersintervall 5 till <18 år) med akondroplasi visade en ökad tillväxt med ca 1,6 cm/år och en lindrig biverkningsprofil och bekräftade därmed i allt väsentligt den tidigare fas 2-studien [5]. Studier till vuxenlängd pågår och kommer att ge svar på om den tillväxtbefrämjande effekten håller i sig under hela behandlingstiden. Om det visar sig att den gör det, vilket inte verkar orimligt från tillgängliga data, så skulle den totala ökningen av tillväxten

HUVUDBUDSKAP

- Akondroplasi är den vanligaste formen av monogen skelettdysplasi och orsakas av en aktiverande mutation i fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3).
- Natriuretisk peptid av C-typ (CNP) stimulerar tillväxt delvis genom att motverka FGFR3. Flera olika preparat som stimulerar CNP-signalering eller hämmar FGFR3-signalering är i kliniska prövningar.
- Behandling med vosoritid, en CNP-analog med förlängd halveringstid, normaliserar tillväxthastigheten hos barn med akondroplasi.
- Det är troligt att vosoritid och andra liknande behandlingar kommer att öka tillväxten även vid andra former av genetisk kortvuxenhet.

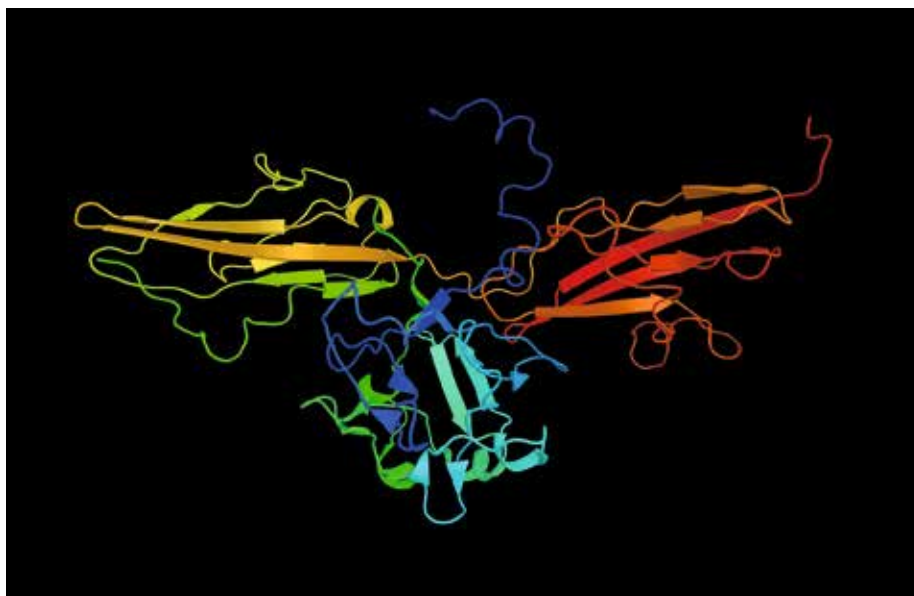


Foto: Shutterstock

Akondroplasi orsakas av en aktiverande mutation i genen för fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3).

kunna uppgå till 15 cm eller mer vid tidig start av behandling. Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, behandlar sedan i augusti företagens ansökan om marknadsföringsgodkännande. Därmed skulle det snart kunna finnas en godkänd behandling för den extrema kortvuxenheten vid akondroplasi.

En viktig fråga är om dessa nya behandlingar även har positiva effekter på andra komplikationer till diagnosen, t ex kranio-cervikal stenosis och deformerade extremiteter. Det är i dagsläget inte visat, men det finns goda förhoppningar om att åtminstone en del av de viktiga komplikationerna av tillståndet kommer att påverkas positivt. Detta kommer dock att kräva längre och större studier, och för vissa komplikationer, till exempel foramen magnum-stenosis, behövs sannolikt en tidig start för att

maximera chanserna till kliniskt signifikanta effekter.

Andra former av kortvuxenhet

Vosoritid och liknande behandlingar skulle även kunna vara effektiva vid flera andra former av kortvuxenhet, och man har redan initierat studier för hypokondroplasi (lindrigare aktiverande FGFR3-mutationer) och andra former av genetisk kortvuxenhet där bristande CNP/NPR2-signalering och/eller ökad MAPK-signalering förklarar den bristande tillväxten, inklusive CNP-brist, heterozygota NPR2-mutationer och så kallade RAS-opatier. Dessutom studerar man kortvuxenhetssyndrom orsakat av SHOX-mutationer/-deletioner där kopplingen till FGFR3 och CNP/NPR2-signalering inte är uppenbar (Clinicaltrials.gov, NCT04219007)

SUMMARY

New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature

Achondroplasia is the most common form of monogenic skeletal dysplasia and is caused by activating mutations in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) resulting in exaggerated MAPK signaling in the growth cartilage chondrocytes and thus reduced growth. C-type natriuretic peptide (CNP) stimulates growth by inhibiting MAPK signaling in growth plate cartilage. Several new treatments that target these pathways are currently in clinical trials for the treatment of achondroplasia.

A recent phase 3 clinical trial confirmed near normal growth rate in children with achondroplasia during treatment with vosoritide, a CNP analogue with a prolonged half-life. Vosoritide is currently being evaluated for approval by the EMA. Treatments that enable normalization of growth in children with achondroplasia may soon be available. It is likely that some of these treatments also will increase growth in other forms of short stature.

Nya möjligheter spetsar till etiska frågor

Dessa nya behandlingar är inte helt okontroversiella, och om de blir godkända kommer de sannolikt bli dyra och ställa frågorna runt tillväxtbehandlingars etiska aspekter på sin spets. Till exempel är patientorganisationen Little People of America öppet kritisk och anser att behandling med vosoritid är etiskt tveksamt om det skulle visa sig att den »bara« ökar tillväxten utan att minska riskerna för några av de andra medicinska problemen associerade med sjukdomen [6].

Den svenska föreningen för kortvuxna har dock en mer balanserad inställning och anser att alla behandlingar som har potential att förbättra tillväxt, medicinska komplikationer och i slutändan livskvalitet för dess medlemmar är välkomna [Mats Jonsson, pers medd; 15 nov 2020]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:20204

REFERENSER

1. Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):873-9.
2. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):735-46.
3. Högl W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5-6):104-11.
4. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381(1):25-35.
5. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-92.
6. Solomon S. »Dwarf pride« was hard won. Will a growth drug undermine it? *New York Times*. 5 sep 2020.