

**Pädiatrische  
Wachstumsmuster und ihre  
Auswirkungen auf die  
Gesundheit: Achondroplasie  
im Fokus**

# Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

# Ein Gespräch zwischen:



Dr. Andrew Dauber  
Children's National Hospital,  
Washington, DC, USA



Dr. Nadia Merchant  
Children's National Hospital,  
Washington, DC, USA

# Knochenwachstum: Verstehen der normalen und abnormalen Physiologie

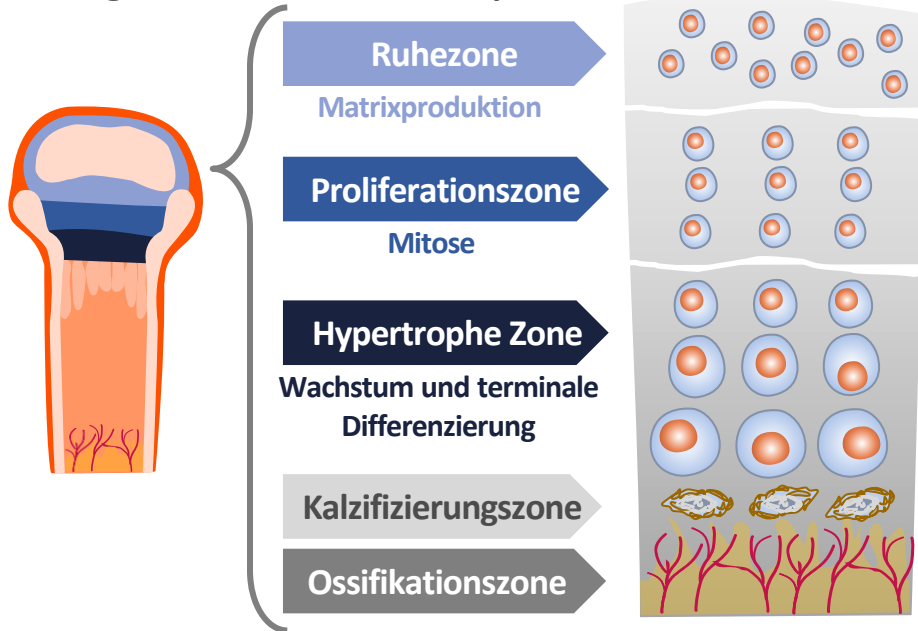
**Dr. Andrew Dauber**

Children's National Hospital,  
Washington, DC, USA



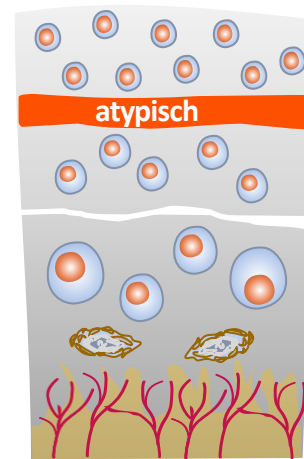
# Koregulatorische Rolle von FGFR3 und NPR2 bei der Osteogenese

Osteogenese an der Wachstumsplatte:<sup>1,2</sup>



Typisches Wachstum<sup>1,2</sup>

Dysregulierte Osteogenese an der Wachstumsplatte bei Achondroplasie<sup>1-3</sup>



Chondrozyten im Ruhezustand

Eingeschränkte Chondrozytenproduktion

Weniger Chondrozyten reifen und wachsen

Beeinträchtigte endochondrale Ossifikation

FGFR3, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3; NPR2, Natriuretischer Peptid-Rezeptor-2.

1. Ciszewski P. verfügbar unter: <https://bit.ly/3x10r0C> (abgerufen am 8. Juni 2022); 2. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. *Dev Dyn.* 2017;246:291–309;

3. Krejci P, et al. *J Cell Sci.* 2005;118:5089–100.

# Koregulatorische Rolle von FGFR3 und NPR2 bei der Osteogenese

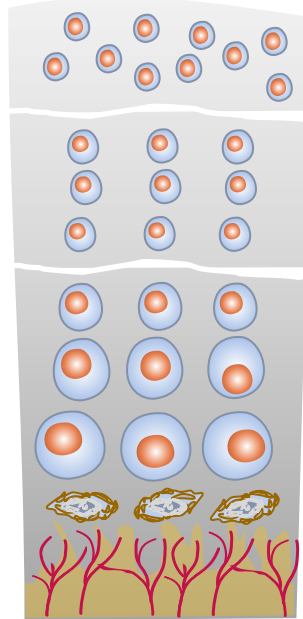
## FGFR3<sup>2-5</sup>

reguliert das endochondrale Knochenwachstum negativ  
unterdrückt die Proliferation und terminale Differenzierung von Chondrozyten

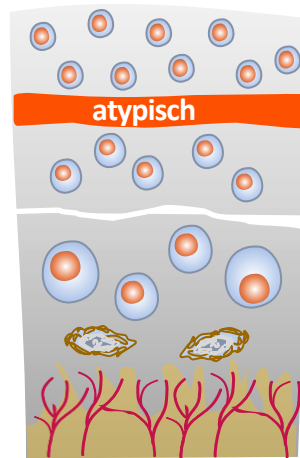
## CNP/NPR2<sup>3,4</sup>

Widersetzt sich den nachgeschalteten Signalwirkungen von FGFR3

## Typisches Wachstum<sup>1,2</sup>



## Achondroplasie<sup>1,2</sup> Osteogenese an der Wachstumsplatte bei Achondroplasie<sup>1,3</sup>



## FGFR3-Varianten<sup>2-5</sup>

verursachen eine übermäßige Signalaktivierung  
führen zu Dysregulation der Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten  
hemmen das endochondrale Knochenwachstum

## NPR2-Varianten<sup>6</sup>

werden bei Kleinwuchs berichtet (AMDM und ISS)

# FGFR3-Varianten und phänotypischer Schweregrad

 Achondroplasie umfasst eine Gruppe von Skelettdysplasien, die durch FGFR3-Varianten verursacht werden<sup>1-4</sup>

Gain-of-Function-Varianten aktivieren FGFR3,  
wobei ein Zusammenhang zwischen dem Phänotyp und dem Grad der FGFR3-Überaktivierung besteht<sup>2</sup>

## Hypochondroplasie<sup>1-4</sup>

Weniger ausgeprägte Form der Achondroplasie

„Milde“ Disproportion zwischen Extremitäten und Rumpf, die im Säuglingsalter oft übersehen wird

## Achondroplasie<sup>1-4</sup>

Häufigste Skelettdysplasie mit Kleinwuchs

Kurze Gliedmaßen, Makrozephalie, frontale Vorwölbung der Schädelkontur, Mittelgesichtshypoplasie

Merkmale entwickeln sich und werden mit der Zeit ausgeprägter

## Thanatophore Dysplasie (Typen I und II)<sup>1,2,4</sup>

Typ I: gekrümmte Femora  
Type II: gerade Femora; Kleeblattschädel

Atemnot aufgrund von Lungenhypoplasie, oft tödlich

Dysreguliertes und überproportionales Knochenwachstum untermauert klinische Merkmale und medizinische Komplikationen

FGFR3, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3.

1. Pauli RM, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1; 2. Xue Y, et al. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2:497–503; 3. Sabir AH, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:73–82;

4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573.

# Erkennung und Bewertung von Achondroplasie für eine bedarfsgerechte Behandlung: Wachstumstabellen und Kriterien für die Bewertung

**Dr. Andrew Dauber**

Children's National Hospital,  
Washington, DC, USA





# International Achondroplasia Consensus Statement



2022  
Erklärung



Verbesserung und Harmonisierung der Pflege zur Optimierung der klinischen Ergebnisse und Maximierung der Lebensqualität für Menschen mit Achondroplasia

## Erkennung und Diagnose



Klinische und radiografische Merkmale ermöglichen in den meisten Fällen eine genaue Diagnose



Genetische Tests ermöglichen einen Nachweis, wenn klinische Symptome begrenzt sind (auch vorgeburtlich)



FGFR3 p.Gly380Arg (c.1138G>A)  
Variante in ~99 % der Fälle vorhanden

## Bewertung und Überwachung

**Wachstum und Entwicklung regelmäßig überwachen:**  
einschließlich Kopfumfang, Größe, Gewicht und das Verhältnis von Körpergröße zu Gewicht

**Unterschiedliche Entwicklungsmeilensteine:**  
Standardisiertes syndromspezifisches Screening  
Tools und Wachstumstabellen verwenden

**Verzögerungen beim Erreichen von Meilensteinen untersuchen**

**Multisystemerkrankungen erfordern eine umfassende und laufende Bewertung**

# Wachstumsdiagramme, Bewertung und bedarfsgerechte



Geeignete altersgeschichtete, syndromspezifische Tabellen und Tools sollten verwendet werden, um das Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen sinnvoll zu bewerten

Für eine bedarfsgerechte Versorgung wurden Achondroplasie-spezifische Wachstumstabellen entwickelt<sup>1-7</sup>



International Achondroplasia  
Consensus Statement Group 2022<sup>1</sup>

## CDC/WHO-Empfehlungen für die Anthropometrie:<sup>8-10</sup>

- Segmentlängen (Oberarm, Unterschenkel)
- Kopfumfang
- Scheitel-Steiß-Länge
- Sitzhöhe
- Armspanne



### Empfehlung 26.

*Eltern spezifische Tabellen und ein Register der Wachstumsparameter (Größe, Gewicht, Kopfumfang) zur Verfügung stellen*

### Empfehlung 44.

*Überwachen Sie das Längenwachstum bei jeder ärztlichen Untersuchung mithilfe von Achondroplasie-spezifischen Wachstumstabellen für Größe, Gewicht und Kopfumfang*

CDC, Center for Disease Control and Prevention (US); WHO, Weltgesundheitsorganisation.

1. Savarirayan R, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:173–89; 2. Neumeyer L, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:401–12; 3. Hoover-Fong J, et al. *Am J Med Genet.* 2020;145:e20201010;

4. Del Pino M, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:896–906; 5. Tofts L, et al. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2189–200;

6. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1723–34; 7. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1819–29; 8. Fryar CD, et al. *Vital Health Stat* 3. 2021;(46):2021;

9. CDC. Growth charts. Verfügbar unter: [bit.ly/3PJbupH](https://bit.ly/3PJbupH) (abgerufen am 8. Juni 2022); 10. WHO. Child growth standards. Verfügbar unter: [bit.ly/3wUcdM1](https://bit.ly/3wUcdM1) (abgerufen am 8. Juni 2022).

# Präorthograde motorische Bewegungsstrategien

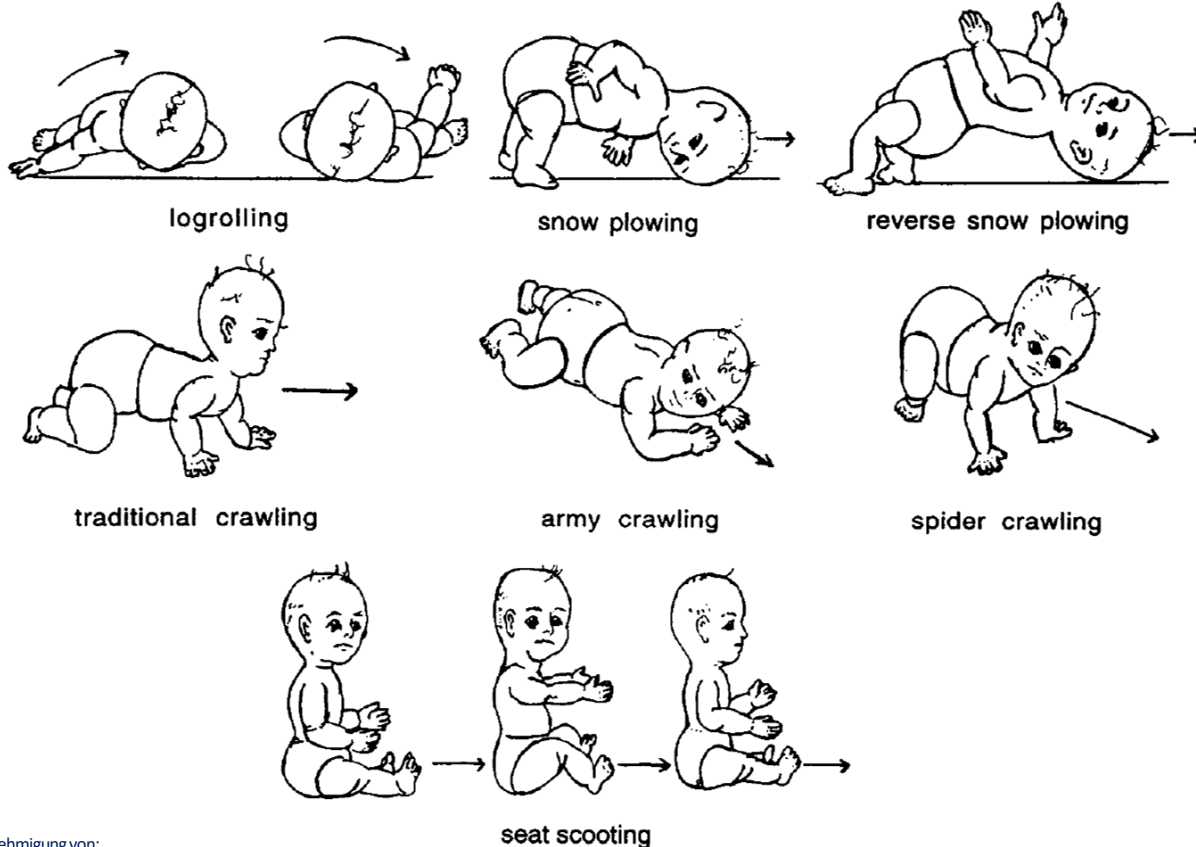


Abbildung wiedergegeben mit Genehmigung von:

Pauli R, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1 (unter den Bedingungen der Creative Commons Lizenz, verfügbar unter [bit.ly/PauliRM-CC-License](https://bit.ly/PauliRM-CC-License); abgerufen am 10. Juni 2022).

# Individualisierung des klinischen Managements bei Achondroplasie: Die mögliche Rolle neuer zielgerichteter Therapien

**Dr. Andrew Dauber**

Children's National Hospital,  
Washington, DC, USA



# Multidisziplinäres Management bei Achondroplasie

## Überweisungen zu Fachärzten<sup>1</sup>

- HNO-Arzt
- Genetische Beratung und Familienplanung
- Neurologie
- Ernährung und Diätetik
- Physiotherapie
- Schlaf- und Beatmungsmedizin

## Operation<sup>1</sup>

- Wirbelsäule
- Extremitäten:
  - Genu varum
  - Gliedmaßenverlängerung
- Kieferorthopädie/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

## Pharmakotherapien<sup>1,2</sup>

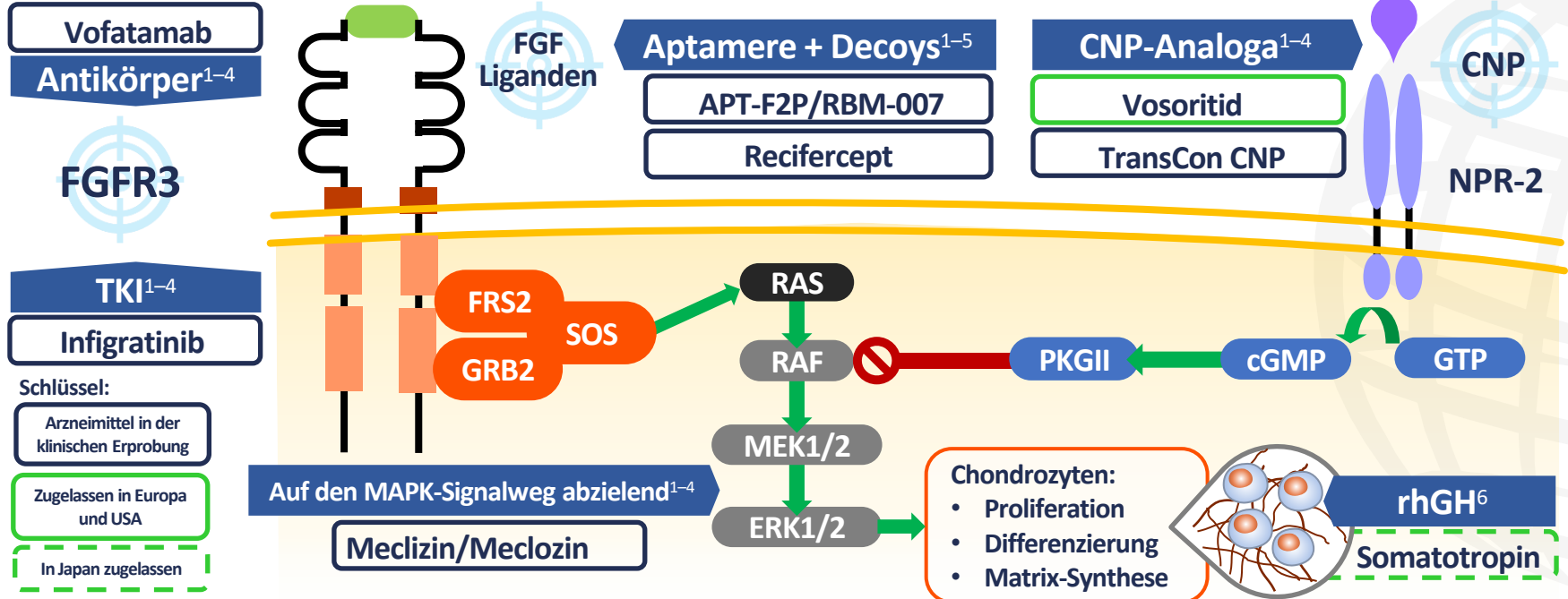
- Zielgerichtete Pathophysiologie
- Förderung des Wachstums
- Schmerzlinderung
- Anästhesie

## Ganzheitliche Gesundheitsbedürfnisse<sup>1</sup>

- Psychosoziale Unterstützung
- Perspektiven für die Familie
- Schmerzbehandlung



# Therapien, die auf die Pathophysiologie der Achondroplasie ausgerichtet sind



Die Abbildung wurde von veröffentlichten Schemata übernommen.<sup>1-3</sup> Vosoritid ist in der Europäischen Union von der EMA und in den USA von der FDA zugelassen.

Aktuelle Indikationen abrufbar unter: EMA: <https://www.ema.europa.eu/en>; FDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (beide abgerufen am 13. Juni 2022). rhGH ist in Japan zugelassen.<sup>6</sup>

CNP, C-natriuretisches Peptid; FGF, Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR3, FGF-Rezeptor-3; MAPK, mitogen-aktivierte Proteinkinase; NPR-2, natriuretischer Peptid-Rezeptor-2;

rhGH, rekombinantes menschliches Wachstumshormon; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor. 1. Klag KA, Horton WA. *Hum Mol Genet.* 2016;25:R2-8; 2. Högl W, Ward LM. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:104-11;

3. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. *Bone.* 2020;141:115579; 4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573; 5. Jin L, et al. *Mol Ther.* 2016;24:1974-86; 6. Tanaka T. *Clin Ped Endocrinol.* 2022;31:1-9.