

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Gabriela Juszczyk

***Achondroplazja- choroba rzadka,
która nie pozwala urosnąć.***

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej
Kierownik specjalizacji: mgr farm. Katarzyna Hermyt

Wrocław 2025

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Definicja choroby rzadkiej	3
3. Przyczyny achondroplazji	4
4. Cechy charakterystyczne chorych na achondroplazję	5
5. Metody diagnozowania achondroplazji	7
6. Metody leczenia dostępne w Polsce	8
7. Wosorytyd- nowa nadzieja dla chorych na achondroplazję.....	9
8. Podsumowanie.....	11
9. Bibliografia	12

1. Wstęp

Achondroplazja (ACH) to choroba genetyczna należąca do grupy chorób rzadkich. Obecnie jest najbardziej znaną formą karłowatości. Szacuje się, że na świecie występuje z częstotliwością 1 na 10 000 - 30 00 żywych urodzeń [1], co w globalnym rozrachunku daje odsetek występowania 4,73 przypadków na każde 100 000 urodzonych osób w populacji światowej, natomiast w Europie – 3,62 przypadków na każde 100 000 nowo urodzonych Europejczyków [2]. Po podsumowaniu, można określić, że na całym świecie z achondroplazją zmagają się około 360 000 osób [3]. W odniesieniu do mieszkańców Polski, według danych z 2024 roku, około 560 osób poniżej 18 roku życia to właśnie chorzy z achondroplazją [4, 5].

Achondroplazja to choroba o podłożu genetycznym, więc całkowite jej wyleczenie nie jest możliwe. Metody leczenia chorób genetycznych skupiają się przede wszystkim na opóźnieniu rozwoju choroby, minimalizowaniu jej objawów, a także poprawie jakości życia chorych.

W ramach programu lekowego, od stycznia 2025 roku, w Polsce został objęty refundacją lek, który w znaczący sposób wpływa na łagodniejszy przebieg choroby. Substancję czynną leku stanowi wosorytyd, który uznawany jest obecnie za jedyną bezpieczną i efektywną opcją terapeutyczną w leczeniu achondroplazji. Dla polskich pacjentów chorujących na achondroplazję, wpisanie wosorytydu na listę leków refundowanych, to przełom w leczeniu. Umożliwia im to dostęp do w pełni bezpłatnej, a przede wszystkim celowanej terapii, co daje szansę i nadzieję na lepsze życie, a także skuteczniejszą walkę z chorobą.

2. Choroba rzadka- definicja

Według definicji funkcjonującej w Europie, chorobą rzadką nazywa się chorobę, która występuje w populacji europejskiej z częstością mniejszą niż 1 na 2000 osób (5 na 10 000 osób) [6]. Porównując całą populację europejską, łatwo można zauważyć, że odsetek ludzi zmagających się z chorobami rzadkimi w ogólnym rozrachunku jest niewielki i wynosi około 6-8% całej populacji [6,7]. Z racji tego, że problem ten dotyka małą ilość społeczeństwa, często rozpoznanie danej choroby rzadkiej stanowi spore wyzwanie kliniczne. Informacje na temat chorób rzadkich w publikacjach naukowych są szczątkowe, a liczba ekspertów specjalizujących się w tej dziedzinie jest niewielka. Dodatkowo, nie pomaga fakt, że diagnostyka chorób rzadkich jest procesem bardzo złożonym związanym z dużą zmiennością kliniczną

poszczególnych jednostek chorobowych oraz identyfikacją przy zastosowaniu wysokospecjalistycznej diagnostyki genetycznej (niejednokrotnie bardzo drogiej lub niedostępnej w danym kraju). Diagnostyka genetyczna w grupie chorób rzadkich jest istotna, ponieważ około 80% wszystkich chorób rzadkich ma podłoże genetyczne. Możliwa jest do zauważenia pewna zależność: prawie wszystkie choroby uwarunkowane genetycznie są zaliczane do grupy chorób rzadkich. Z drugiej jednak strony, nie każda choroba rzadka to choroba genetyczna. Znane są choroby rzadkie o podłożu autoimmunologicznym, nowotworowym, zakaźnym, a także o etiologii dotąd niepoznanej [7]. W związku z ograniczonym dostępem do diagnostyki, pacjenci chorujący na choroby rzadkie, często mierzą się z wyzwaniem, jakim jest postawienie im odpowiedniej diagnozy, która determinuje wdrożenie danego leczenia. Ograniczona diagnostyka i słaba wykrywalność chorób rzadkich jest groźna, ponieważ znaczna ich część dotyczy dzieci. Opóźnienie we wdrożeniu terapii może prowadzić do upośledzenia psychicznego i/lub umysłowego. Szacuje się, że średni czas samego rozpoznania choroby rzadkiej trwa około 4 lata [6]. Na uwagę zasługuje również fakt, że tylko dla około 5% wszystkich chorób rzadkich dostępna jest jakakolwiek terapia. Często jest to terapia bardzo kosztowna i nierefundowana, co dla pacjenta i jego rodziny stanowi obciążenie finansowe, któremu często nie są w stanie podołać.

Pomimo tego, że choroby rzadkie są różnorodne, to posiadają kilka wspólnych cech w zakresie:

- przebiegu- przewlekły lub ciężki;
- podłoża- często genetyczne, co niesie ryzyko przekazania tej choroby kolejnym pokoleniom;
- diagnostyki- długotrwała, kosztowna i mało dostępna;
- długość życia chorych- krótsza w stosunku do przeciętnego okresu życia ich rówieśników niedotkniętych daną chorobą rzadką;
- niepełnosprawności- często fizyczna i/lub intelektualna;
- leczenia- często kosztowne lub w ogóle niedostępne (dla ponad 95% jednostek chorobowych) [6].

Achondroplazja, jako choroba, spełnia wyżej wymienione kryteria, dlatego zaliczana jest do grupy chorób rzadkich.

3. Przyczyny achondroplazji

Achondroplazja zaklasyfikowana została do grupy chorób o podłożu genetycznym. Jej występowanie wynika z pojawienia się pojedynczej mutacji w genie FGFR 3. Receptory te zlokalizowane są na powierzchni komórek proliferujących, w tym głównie na powierzchni chondrocytów, czyli komórek

odpowiedzialnych za formowanie się tkanki chrzęstnej [8]. U osób cierpiących na achondroplazję mutacja występuje na chromosomie 4p16.3 genu FGFR 3 i w ponad 80% przypadków jest mutacją spontaniczną [9]. W jej wyniku dochodzi do powstania patogenicznego wariantu genu FGFR 3 spowodowanego głównie mutacją p.Gly380Arg (tzn. zmiana aminokwasu- glicyny na argininę w 380. pozycji białka w obrębie genu) [10]. W konsekwencji wystąpienia tej mutacji punktowej dochodzi do hiperaktywacji FGFR 3, co z jednej strony powoduje zahamowanie rozwoju komórek chrząstki, a z drugiej, zakłócenie pracy płytki wzrostu kości [11]. W efekcie zachwiana zostaje korelacja pomiędzy namnażaniem i dojrzewaniem chondrocytów, a ich apoptozą. Finalnie doprowadza to do zaburzeń kostnienia śródchrzęstnego, czyli nieprawidłowego wzrostu kości, a następnie ich zniekształcenia. Zaburzenia te dotyczą głównie kości długich, które zlokalizowane są przede wszystkim w kończynach dolnych i górnych [12]. W około 80% przypadków wszystkich zachorowań na achondroplazję, wystąpienie choroby jest wynikiem zajścia spontanicznej mutacji w genie FGFR 3 w życiu płodowym dziecka. Oznacza to, że niekorzystna mutacja powodująca błąd genetyczny dotyka w większości potomstwa rodziców o typowym wzroście i niechorujących na achondroplazję. Sama przyczyna wystąpienia spontanicznej mutacji nie została poznana. Zarówno rasa populacji, czy płeć urodzonego dziecka nie wpływa na częstość występowania achondroplazji w społeczeństwie [1]. Istotnym czynnikiem w tej kwestii może być natomiast wiek ojca dziecka- dla tych powyżej 35 roku życia prawdopodobieństwo posiadania potomstwa chorego na achondroplazję jest dużo większe [13]. Do pozostałej ilości przypadków chorych na achondroplazję doprowadza odziedziczenie od rodzica (lub obojga rodziców) zmutowanego genu. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z tzw. "pełną penetracją". Oznacza to, że każde dziecko, które otrzyma kopię genu zmutowanego od swojego rodzica (lub rodziców), będzie wykazywało fenotyp charakterystyczny dla achondroplazji [11]. Rodzic cierpiący na achondroplazję ma 50% ryzyka, że u jego potomka choroba również wystąpi [8]. Nosicielstwo zmutowanego genu nie jest sprzężone z płcią, więc zarówno matka, jak i ojciec chorego dziecka mogą być nosicielami zmutowanego genu FGFR 3.

4. Cechy charakterystyczne chorych na achondroplazję

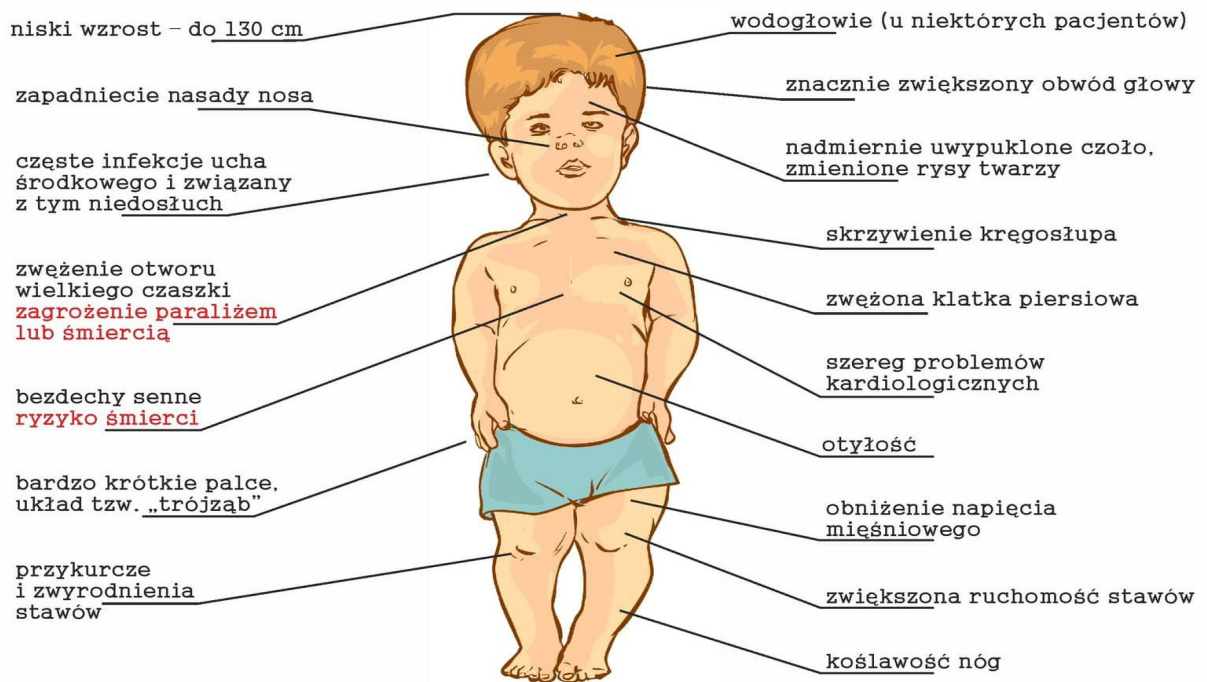
Najbardziej charakterystyczną cechą kliniczną osób chorych na achondroplazję jest znacznie nieproporcjonalnie niski tułów oraz skrócone proksymalne części kończyn. Średni wzrost u dorosłych mężczyzn z achondroplazją to $131 \pm 5,6$ cm, a u dorosłych kobiet $124 \pm 5,9$ cm [1, 11].

Dodatkowo choroba, może objawiać się:

- hipoplazją oraz nieprawidłowościami w tworzeniu żuchwy,
- nadmierną lordozą lędźwiową,
- kifożą piersiowo- lędźwiową
- zwężeniem kręgosłupa w segmentach L₁-L₄ (głównie u dorosłych) [11].

Również obwód klatki piersiowej jest mniejszy, stawy są nadmiernie ruchome, a palce dłoni i stóp są znacznie skrócone (tzw. brachydaktylia) [14]. Do późniejszych objawów klinicznych achondroplazji zalicza się także opóźnienie rozwojowe, w tym występowanie problemów z mówieniem oraz funkcjami motorycznymi. Inteligencja zazwyczaj u chorych jest zachowana. Wyjątek stanowią chorzy dotknięci w przebiegu choroby wodogłowiem, gdyż u nich funkcje intelektualne są wyraźnie słabsze [15]. Sam obraz kliniczny chorych z achondroplazją nie dotyczy tylko i wyłącznie układu kostnego. Bardzo często obserwowane są problemy ze strony układu nerwowego, spowodowane uciskiem nerwów na skutek zwężenia kręgosłupa. Niesie to za sobą liczne powikłania takie jak: mielopatię szyjną, ucisk w pniu mózgu prowadzący do trudności z oddychaniem oraz z możliwym występowaniem niebezpiecznego obturacyjnego bezdechu sennego [16]. Pojawienie się obturacyjnego bezdechu sennego u chorych z achondroplazją może być też konsekwencją dysfunkcji ze strony układu oddechowego. Nieproporcjonalnie mała klatka piersiowa ma mniejszą objętość opływową, co determinuje zmniejszone wymiary górnych dróg oddechowych i ich mniej efektywną pracę [17]. Zaburzenia oddychania podczas snu są jedną z głównych przyczyn śmiertelności w pierwszych dwóch latach życia dzieci chorych na achondroplazję [18]. Pacjenci dotknięci achondroplazją zmagają się często z chorobami układu sercowo- naczyniowego. Za główną przyczynę wskazuje się zwiększoną predyspozycję chorych do otyłości oraz znikomy poziom aktywności fizycznej w codziennym życiu. Nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się głównie w okolicach jamy brzusznej, co stanowi dodatkowy czynnik obciążający stawy, natomiast sama otyłość nie prowadzi do powikłań metabolicznych tj. hipercholesterolemii, czy też cukrzycy. Wartość podstawowych parametrów diagnostycznych, takich jak poziom cholesterolu, trójglicerydów, glukozy, czy też insuliny u tych pacjentów jest normalny lub niski [19]. W wielu publikacjach wspomina się także o upośledzeniach ucha środkowego i częstych nawracających infekcjach ucha. Dostrzega się nieprawidłowy rozwój trąbki Eustachiusza, co może skutkować utratą słuchu [20].

Podsumowując, pacjenci chorzy na achondroplazję, zmagają się z licznymi nieprawidłowościami pracy wielu układów organizmu, w tym głównie układu: kostno-szkieletowego, oddechowego, nerwowego oraz sercowo-naczyniowego. To pociąga za sobą kolejne dysfunkcje i utrudnia codzienne życie.



źródło: <https://odblokuj-zycie.pl/#objawy> dostęp: 15.10.2025

5. Metody diagnozowania achondroplazji

Zdiagnozowanie achondroplazji u dziecka możliwe jest już przed jego narodzinami. Pomocne w tym stały się badania prenatalne. Przy ich wykorzystaniu około 1/3 wszystkich przypadków achondroplazji wśród populacji europejskiej została trafnie zidentyfikowana [21]. Spośród wielu różnych badań prenatalnych, znaczącą rolę w diagnozie achondroplazji odgrywają badania ultrasonograficzne. Na ich podstawie możliwe jest zaobserwowanie, czy wzrost kości długich u jeszcze nienarodzonego dziecka, jest prawidłowy, czy opóźniony. Jeśli nieprawidłowości we wzroście kości długich są widoczne przed 24 tygodniem ciąży, to wskazuje to na poważne dysplazje szkieletowe. Sama achondroplazja natomiast, jako dysfunkcja w rozroście kości długich powinna być widoczna dopiero po 24 tygodniu ciąży [3]. Innym przydatnym badaniem prenatalnym wykorzystywanym w diagnozie achondroplazji jest badanie genetyczne polegające na pobraniu, a następnie przebadaniu próbki pochodzącej z kosmówki. Istnieje też możliwość wykonania amniopunkcji. Jej wyniki dają szansę na wykrycie patogennego wariantu FGFR 3, który odpowiedzialny jest za ujawnienie się achondroplazji u narodzonego dziecka. Inwazyjność amniopunkcji ogranicza jej powszechne stosowanie u wszystkich ciężarnych. Wykonuje się ją tylko w przypadkach zasadnych, najczęściej wtedy, gdy

istnieją znaczące przesłanki, co do tego, że dziecko w łonie matki może być obciążone chorobą. Jeśli ryzyko powikłań, podczas wykonania amniopunkcji, przewyższa osiągalne z niej korzyści, to do postawienia diagnozy dotyczącej obecności choroby genetycznej możliwe jest wykorzystanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych. Opierają się one na pobraniu próbki krwi matki i przebadaniu obecnych w niej wolnych płodowych cząstek DNA. Badanie to jest szczególnie wskazane, jeśli ojciec nienarodzonego dziecka choruje na achondroplazję lub jeśli kobieta i mężczyzna są już rodzicami dziecka z achondroplazją [3]. Po narodzinach u większości dzieci obciążonych achondroplazją pewne charakterystyczne cechy fenotypowe są łatwo dostrzegalne. Na ich podstawie lekarze mogą wyciągnąć już pierwsze wnioski, czy dziecko jest dotknięte chorobą genetyczną. Gdy jednak objawy kliniczne są niejednoznaczne, można u noworodka wykonać badania rentgenowskie oraz badania genetyczne w celu identyfikacji mutacji w genie FGFR 3 we krwi.

Wykonanie szeregu badań genetycznych u noworodka będzie szczególnie przydatne w celu dalszego planowania kolejnych etapów jego leczenia. Niektóre ze stosowanych obecnie metod leczenia achondroplazji wymagają dokładnego potwierdzenia obecności choroby u dziecka. Dopiero po postawieniu jednoznacznej diagnozy, może zostać zastosowane odpowiednie, celowane leczenie. Co więcej, badania genetyczne mogą dostarczyć informacji o nosicielstwie wadliwego genu FGFR 3 i wykorzystaniu tej wiedzy w przyszłości podczas planowania rodziny [22].

6. Metody leczenia dostępne w Polsce

Jeszcze do niedawna, bo do końca 2024 roku, jedyną refundowaną metodą leczenia achondroplazji w Polsce, był zabieg operacyjny. Polegał on na stopniowym rozciąganiu kości długich podczas wykonywanych zabiegów operacyjnych. Metoda ta wiązała się z ogromnym bólem pacjentów i ich długotrwałą rehabilitacją, która nie zawsze dawała zamierzone efekty. Znane są nawet przypadki, gdy pacjenci nie byli w stanie wrócić do pełnej sprawności przed zabiegiem. Części pacjentów proponowano metodę operacyjną opracowaną w latach 50. XX wieku, tzw. metodę Ilizarowa. W pierwszym etapie zabiegu kości są łamane, a następnie, przy pomocy specjalnego aparatu, symetrycznie wydłużane. Metoda stosowana jest głównie w obrębie kości długich kończyn dolnych. Niesie za sobą ryzyko wielu powikłań, nie zawsze dając gwarancję, że będzie skuteczna. Istotne jest również, że metoda ta jest bardzo czasochłonna. Szacuje się bowiem, że średni wzrost kości to około 1mm/dzień. Sama operacja jest metodą leczenia tylko i wyłącznie objawową. Nie niweluje ona przyczyn achondroplazji, ani nie leczy samej choroby.

Nie ma wpływa na redukcję innych objawów towarzyszących achondroplazji takich jak: deformacje kręgosłupa, zaburzenia procesu kostnienia, czy krótsze kości w innych częściach ciała niż kończy dolne. [23].

Ze względu na podłoże genetyczne, leczenie achondroplazji opiera się w wielu przypadkach na postępowaniu objawowym tzw. BSC (*ang. Best Supportive Care*).

Obejmuje ono między innymi:

- farmakoterapię objawową (np. leczenie przeciwbólowe);
- zabiegi chirurgiczne, które umożliwiają korygowanie deformacji kręgosłupa takich jak skolioza czy lordoza, a także poprawiają funkcjonowanie stawów i redukują bóle pleców;
- fizjoterapię;
- rehabilitację, która wspomaga rozwój ruchowy i poprawia motorykę, zwłaszcza w przypadku dzieci z hipotonią;
- leczenie problemów oddechowych, zwłaszcza tych związanych z bezdechem sennym oraz nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych;
- opiekę logopedyczną;
- wsparcie psychologiczne

[14].

7. Wosorytyd- nowa nadzieja dla chorych na achondroplazję

W ostatnich latach w leczeniu achondroplazji u chorych na całym świecie rozpoczęto stosowanie innowacyjnej substancji leczniczą o nazwie wosorytyd. Jest to pierwsza skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna o udowodnionym działaniu u chorych na achondroplazję.

Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd C- natriuretyczny (*ang. type C natriuretic peptide, CNP*), który wiąże się w organizmie chorych na achondroplazję, z receptorem typu B peptydów natriuretycznych (*ang. natriuretic peptide receptor-B, NPR-B*). Receptory te zlokalizowane są na powierzchni chondrocytów. Działanie wosorytydu polega na antagonizowaniu przekazywania dalszych sygnałów pochodzących z FGFR 3. W konsekwencji zostaje zahamowany sygnał dla szlaku kinaz białkowych.

Wosorytyd, będąc syntetycznym analogiem naturalnie występującego w organizmie peptydu CNP, działa jak regulator pozytywny wewnątrzchrząstkowego mechanizmu, ułatwiając proliferację i różnicowanie chondrocytów, co w konsekwencji odblokowuje prawidłowy proces wzrost kości [24].

Przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły skuteczność działania

wosorytydu. U dzieci, u których lek został zastosowany odnotowano wzrost o około 6 cm rocznie. Dla porównania, u dzieci u których lek nie był stosowany, roczny wzrost oscylował w granicach 3 - 4 cm. W perspektywie 5 lat leczenia, stosowanie wosorytydu dało dodatkowe 10 cm wzrostu leczonego pacjenta. To pokazuje, jak istotne jest, by leczenie wosorytydem rozpocząć jak najwcześniej [25]. W Polsce w poprzednich latach wosorytyd był stosowany jedynie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL- indywidualna zgoda na finansowanie leczenia pacjentów pozbawionych skutecznego leczenia w ramach zwykłej refundacji). Po pewnym czasie finansowanie leku w ramach RDTL zostało wstrzymane, co bardzo ograniczyło grupę chorych, u których ten lek mógł zostać zastosowany. Przełom w leczeniu achondroplazji w Polsce nastąpił w styczniu 2025 roku. Wtedy to wosorytyd został wprowadzony na listę leków objętych refundacją. Rozpoczęto realizację programu lekowego dla achondroplazji oznaczonego jako B.166- „Leczenie pacjentów z achondroplazją” (ICD-10: Q77.4).

Do leczenia wosorytydem, według wytycznych Ministerstwa Zdrowia, mogą zostać włączeni chorzy, spełniający łącznie następujące kryteria:

1. wiek 4 miesiące i więcej;
2. rozpoznanie achondroplazji potwierdzone odpowiednim badaniem genetycznym;
3. niezamknięte nasady kości długich (wiek kostny poniżej 16 lat u dziewcząt albo poniżej 18 lat u chłopców);
4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
5. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;
6. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;
7. u osób aktywnych seksualnie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji;
8. zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 roku życia również chorego [14].

Lek podawany jest codziennie w formie podskórnego zastrzyku. Dawka dostosowywany jest do masy ciała pacjenta (wynosi w przybliżeniu 15-30 µg/kg, gdzie większa dawka jest podawana najmniejszym dzieciom) [24]. Samo podanie leku jest bardzo proste, więc po uprzednim przeszkoleniu, zastrzyki mogą być podawane w warunkach domowych przez opiekunów lub samodzielnie przez pacjentów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, leczenie wosorytydem należy przerwać dopiero w momencie potwierdzenia braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość

wzrostu $< 1,5$ cm/rok oraz w momencie zamknięcie nasad kości długich (tj. zwykle po osiągnięciu 16-18 roku życia przez pacjenta).

Szacuje się, że ostateczny wzrost chorych może zwiększyć się nawet o 20 cm, co stanowi ogromne osiągnięcie w obecnej terapii achondroplazji. Co również istotne, wosorytyd może znacząco zapobiegać innym poważnym powikłaniom, z którymi mierzą się pacjenci z achondroplazją. Dotyczy to przede wszystkim chronicznego bólu towarzyszącego pacjentom. Ból ten inicjowany jest w wyniku ucisku na rdzeń kręgowy, jako efekt zwężonego kanału kręgowego. Podczas stosowania wosorytydu ucisk na rdzeń kręgowy może stopniowo słabnąć przynosząc pacjentom ulgę w codziennym życiu.

8. Podsumowanie

Rok 2025 dla polskich pacjentów chorujących na achondroplazję oraz ich rodzin, stał się rokiem przełomowym. Na listę leków refundowanych został wprowadzony wosorytyd, który stanowi nadzieję na skuteczną walkę z chorobą. Choć sama achondroplazja jest chorobą rzadką, nieuleczalną, to obecna opcja terapeutyczna w postaci wosorytydu umożliwia poprawę jakości życia pacjentów. Do tej pory jedyną refundowaną metodą leczenia achondroplazji w Polsce były zabiegi operacyjne, które niosły za sobą ogromny ból i cierpienie pacjentów, nie zawsze będąc przy tym skuteczną metodą. Wosorytyd, to pierwszy lek, który stanowi terapię celowaną w leczeniu achondroplazji. Działając na przyczynę choroby zapobiega dalszym nieprawidłowym przemianom w układzie kostnym.

Obecnie trwają badania kliniczne w celu odkrycia innych potencjalnie skutecznych metod leczenia tej choroby rzadkiej. Większość substancji badanych pod kątem skuteczności w leczeniu achondroplazji, opiera swój mechanizm działania, podobnie jak wosorytyd, na bezpośrednim wpływie na przyczynę choroby.

Nieprzemijające zainteresowanie badaczy na całym świecie tematem chorób rzadkich oraz sposobów ich leczenia daje nadzieję, że kwestią czasu jest opracowanie skutecznej, bezbolesnej i celowanej metody leczenia achondroplazji.

9. Bibliografia

- [1] Leiva-Gea A., Martos Lirio M.F., Barreda Bonis A.C., del Barrio S.M., Heath K.E., Marín Reina P., Guillén-Navarro E., Simarro F.S., Riaño Galán I., Yeste Fernández D., Leiva-Gea I., *Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment, Anales de Pediatría (English Edition), Volume 97, Issue 6, 2022, pages 423.e1-423.e11, ISSN 2341-2879, <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.10.004>.*
- [2] P.K. Foreman, F. van Kessel, R. van Hoorn, J. van den Bosch, R. Shediach, S. Landis Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis *Am J Med Genet Part A.*, 182 (2020), pp. 2297-2316
- [3] R. Savarirayan, P. Ireland, M. Irving, D. Thompson, I. Alves, W.A.R. Baratela, et al. *International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia; Nat Rev Endocrinol.*, 18 (2022), pp. 173-189
- [4] Children's Ombudsman and Patient Ombudsman appeal to drug manufacturer for reimbursement; MPC- Medexpress; March 14, 2024
- [5] List otwarty Rzeczniczki Praw Dziecka oraz Rzecznika Praw Pacjenta w Polsce z prośbą do producenta leku, który jest przeznaczony dla dzieci dotkniętych achondroplazją, w celu złożenia wniosku o refundację. 13.03.2024; dostęp do listu otwartego na oficjalnej stronie www.gov.pl <https://www.gov.pl/attachment/21fc9ac4-8ae4-48f1-af1e-a56b84595db2> dostęp: 17.10.2025
- [6] Oficjalna strona internetowa Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (<https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/czym-jest-choroba-rzadka> dostęp: 17.10.2025)
- [7] Orphanet- oficjalny europejski serwis medyczny gromadzący bieżące informacje dotyczące chorób rzadkich (<https://www.orpha.net/pl/other-information/about-rare-diseases#:~:text=Tak%20zwane%20rzadkie%20choroby%20to,dotyka%201%20osob%C4%99%20na%202000> dostęp: 17.10.2025)
- [8] Pauli RM. *Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 3;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6. PMID: 30606190; PMCID: PMC6318916.
- [9] Bonafé, L.; Cormier-Daire, V.; Hall, C.; Lachman, R.; Mortier, G.; Mundlos, S.; Nishimura, G.; Sangiorgi, L.; Savarirayan, R.; Sillence, D.; et al. *Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am. J. Med. Genet. A* **2015**, 167, 2869–2892.
- [10] Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, Delgado B, Wilcox WR, Philips J, Owen N, Bacino CA, Tofts L, Charrow J, Polgreen LE, Hoover-Fong J, Arundel P, Ginebreda I, Saal HM, Basel D, Font RU, Ozono K, Bober MB, Cormier-Daire V, Le Quan Sang KH, Baujat G, Alanay Y, Rutsch F, Hoernschemeyer D, Mohnike K, Mochizuki H, Tajima A, Kotani Y, Weaver DD, White KK, Army C, Larrimore K, Gregg K, Jeha G, Milligan C, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. *Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. Genet Med.* 2022 Dec;24(12):2444-2452. Doi: 10.1016/j.gim.2022.08.015. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36107167.
- [11] Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. *Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. Int J Mol Sci.* 2021 May 25;22(11):5573. doi: 10.3390/ijms22115573. PMID: 34070375; PMCID: PMC8197470
- [12] Ornitz, D.M.; Legeai-Mallet, L. *Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. Dev. Dyn.* **2017**, 246, 291–309 .
- [13] Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, Bergman JEH, Bianchi F, Boban L, Braz P, Cavero-Carbonell C, Gatt M, Haeusler M, Klungsøyr K, Kurinczuk JJ, Lanzoni M, Lelong N, Luyt K, Mokoroa O, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony MT, Perthus I, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Wisniewska K, Zymak-Zakutnia N, Barišić I. *Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A.* 2019 Sep;179(9):1791-1798. doi: 10.1002/ajmg.a.61289. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31294928.

- [14] Analiza problemu decyzyjnego (wersja 1.1) VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Wykonawca: MAHTA Sp. z o.o. Przygotowano dla: BioMarin Europe Ltd. 05.11.2024, Warszawa (https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/187/AW/187_AW_Voxzogo_WS.423.4.2024_APD.pdf) dostęp: 31.10.2025)
- [15] Ireland P.J., Donaghey S., McGill J., Zankl A., Ware R.S., Pacey V., Ault J., Savarirayan R., Sillence D., Thompson E., et al. Development in children with achondroplasia: A prospective clinical cohort study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012;54:532–537. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x.
- [16] Bodensteiner J.B. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Curr. Neurol. Neurosci. Sep.* 2019;19:105. doi: 10.1007/s11910-019-1008-x.
- [17] Tenconi R., Khirani S., Amaddeo A., Michot C., Baujat G., Couloigner V., de Sanctis L., James S., Zerah M., Cormier-Daire V., et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017;173:868–878. doi: 10.1002/ajmg.a.38130
- [18] Stender M., Pimenta J.M., Cheung M., i in., Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone* 2022; 162: 116472
- [19] Saint-Laurent C., Garcia S., Sarrazy V., Dumas K., Authier F., Sore S., Tran A., Gual P., Gennero I., Salles J.-P., et al. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PLoS ONE.* 2018;13:e0195876. doi: 10.1371/journal.pone.0195876.
- [20] Collins W.O., Choi S.S. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;133:237–244. doi: 10.1001/archotol.133.3.237
- [21] Baratela W., Alves I., Pan W., i in., Achondroplasia caregiver survey—a global perspective on diagnostic pathways, healthcare management and personal impact from carers of children with achondroplasia. *Mol Genet Metab.* 2021;132: S100
- [22] Oficjalna strona internetowa National Organization for Rare Disorders (NORD) Stowarzyszenie non-profit działające w USA, które wspierają osoby dotknięte chorobami rzadkimi oraz ich rodziny (<https://rarediseases.org/rare-diseases/achondroplasia/>) dostęp: 01.11.2025)
- [23] Animutskaya M., Antos E., Wawszczak E. Idiopatyczne skrócenie kończyny dolnej leczone metodą Ilizarowa – specyfika zadań opiekuńczych w praktyce pielęgniarskiej. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu 1 (50) 2017, s:124-131*
DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2017.16>
- [24] Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Voxzogo (subst. czynna: wosorytyd) (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf) dostęp: 01.11.2025)
- [25] Savarirayan, R.; Tofts, L.; Irving, M.; Wilcox, W.; Bacino, C.A.; Hoover-Fong, J.; Font, R.U.; Harmatz, P.; Rutsch, F.; Bober, M.B.; et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: A randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020, 396, 684–692