

Gdańsk, 26.01.2021 r.

Szanowni Państwo,

Chcielibyśmy zaprosić Was do udziału w rozpoczynającym się wkrótce niekomercyjnym badaniu klinicznym dedykowanym pacjentom z zespołem Marfana i innymi uwarunkowanymi genetycznie chorobami aorty piersiowej (tzw. HTAD). Badanie to ma na celu ocenę skuteczności walsartanu w zwalnianiu tempa poszerzania się aorty.

Badanie dedykowane jest dzieciom i młodym dorosłym (od 1 r.ż. do 40 lat) z rozpoznaniem lub podejrzeniem zespołu Marfana lub innej uwarunkowanej genetycznie choroby aorty piersiowej (m.in. z. Loeysa-Dietza, z. Ehlersa-Danlosa, z. krętości tętnic, z. dwupłatkowej zastawki aortalnej) ze stwierdzonym poszerzeniem opuszki aorty. Każdy pacjent włączony do badania będzie szczegółowo oceniony przez multidyscyplinarny zespół składający się z okulisty, ortopedy lub ortopedy dziecięcego, kardiologa lub kardiologa dziecięcego i genetyka. Dodatkowo, u każdego pacjenta będzie przeprowadzona szczegółowa diagnostyka genetyczna metodą sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing, NGS), obejmująca panel około 50 genów związanych z chorobami aorty piersiowej oraz obrazowanie naczyń całego ciała (głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, kończyn) za pomocą tomografii komputerowej.

Projekt badania przewiduje, że wszyscy pacjenci będą przyjmować beta-blokery (w chwili obecnej pozostają one jedyną zalecaną przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologii z 2020 r. farmakoterapią u pacjentów w tej grupie chorych; stosowanie losartanu, ze względu na brak udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych nie jest obecnie zalecane), dodatkowo u połowy pacjentów będzie włączony walsartan, a u drugiej części pacjentów placebo. Taka terapia będzie kontynuowana przez 3 lata. Wizyta włączeniowa do badania odbędzie się dla wszystkich pacjentów w Gdańsku, pozostałe wizyty mogą odbywać się w Gdańsku lub w innym ośrodku bliżej miejsca zamieszkania pacjenta - do decyzji pacjenta. Lista ośrodków uczestniczących w badaniu będzie udostępniona wkrótce. Przez cały czas trwania badania pacjent będzie objęty ścisłą opieką medyczną, obejmującą systematyczne badania echokardiograficzne, EKG, badania laboratoryjne, kontrolne badanie angio-TK i opiekę psychologiczną oraz inne, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Planowane badanie kliniczne jest badaniem IV fazy, oznacza to, że walsartan jest już lekiem dokładnie przebadanym i uznanym za bezpieczny zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Jest to lek często stosowany w terapii nadciśnienia tętniczego a ewentualne działania niepożądane występują niezmiernie rzadko. Prowadzone badanie kliniczne nie będzie miało na celu oceny bezpieczeństwa stosowania walsartanu, a ocenę jego skuteczności w nowym wskazaniu – zwalnianiu poszerzania się aorty. Raz jeszcze chcemy podkreślić, że planowany projekt jest badaniem klinicznym niekomercyjnym, a więc nie jest

sponsorowane przez firmy farmaceutyczne. Przeprowadzenie badania jest możliwe dzięki finansowaniu przez Agencję Badań Medycznych (środki na przeprowadzenie badania Gdański Uniwersytet Medyczny otrzymał w ramach wygranego konkursu dotyczącego nowych metod leczenia chorób rzadkich). Naszymi Partnerami w tym badaniu są Klinika Kardiologii Dziecięcej Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi oraz Stowarzyszenie Marfan Polska.

Korzyścią dla pacjentów biorących udział w badaniu będzie możliwość przeprowadzenia kompleksowych, wielospecjalistycznych badań, w tym zaawansowanych badań genetycznych i angiotomografii komputerowej całego ciała oraz objęcie opieką specjalistyczną przez cały okres trwania projektu z możliwością jej kontynuowania po zakończeniu badania. Potencjalne korzyści mogą także wynikać z zastosowania walsartanu. W przypadku wykazania pozytywnego działania tego leku będzie możliwość kontynuowania terapii.

W ramach badania przewidziany jest zwrot kosztów dojazdu i/lub noclegu na wizytę włączeniową do Gdańska w wysokości do 320 zł. Dla każdego pacjenta zakupiony będzie profesjonalny ciśnieniomierz naramienny w celu wykonywania domowych pomiarów ciśnienia tętniczego.

Do badania planujemy włączyć 180 pacjentów. Otwarcie badania przewidywane jest na jesień/zimę 2022 r. Już teraz rozpoczynamy rekrutację do badania. Dlatego wszystkich Państwa zainteresowanych badaniem zapraszam do kontaktu telefonicznego pod numerem:

- 502-544-330 - Lidia Woźniak-Mielczarek-główny badacz,
 - 737-328-748 - Katarzyna Jakubowska – koordynator badania
- lub proszę o e-mail na adres: lidiawozniak@yahoo.com

Poniżej znajduje się krótki opis podstaw naukowych planowanego badania. W załącznikach dostępne są:

- pełne streszczenie badania wraz z literaturą,
- kryteria włączenia do badania,
- wytyczne ESC 2020 r. dot. zespołu Marfana.

Z poważaniem,

dr n med. Lidia Woźniak-Mielczarek

prof. dr hab. n. med. Robert Sabiniewicz

Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Podstawy naukowe zaprojektowanego badania:

Uwarunkowane genetycznie choroby aorty piersiowej (*The Heritable Thoracic Aortic Diseases, HTAD*) to grupa chorób rzadkich i ultraradkich, których cechą wspólną jest tworzenie się tętniaków aorty piersiowej. Modelowym przedstawicielem tej grupy chorób jest zespół Marfana (*Marfan syndrome, MFS*). Oprócz MFS do grupy HTAD zalicza się inne, rzadziej występujące zespoły, m.in.: z. Loeysa-Dietza, typ naczyniowy z. Ehlersa-Danlosa, z. krętości tętnic. Podobnie jak w MFS, główną przyczyną przedwczesnych zgonów we wszystkich tych jednostkach chorobowych są pęknięcia i rozwarstwienia tętniaków aorty. Dlatego też kluczowe we wszystkich HTAD jest wczesne rozpoznanie choroby (tętniaki rozwijają się bezobjawowo) i ścisłe monitorowanie średnicy aorty. Zgodnie z najnowszymi obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2020 r. w chwili obecnej w grupie pacjentów z zespołem Marfana i innymi HTAD zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych (tzw. beta-blokery) oraz wyprzedzające operacje kardiologiczne [6]. Stosowanie sartanów (ARB), ze względu na brak wykazanych w badaniach klinicznych losartanu lepszych wyników niż beta-blokery (ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym z beta-blokerami) można rozważyć jedynie u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować beta-blokerów. Poniżej fragment z wytycznych ESC z 2020 r. dotyczący farmakoterapii w zespole Marfana:

„Chociaż w żadnym badaniu nie stwierdzono zmniejszenia śmiertelności ani szybkości rozwarstwienia, β -adrenolityki (b-blokery) pozostają podstawą leczenia pacjentów z zespołem Marfana/HTAD. (...) ARB (sartany) nie wykazały lepszego wyniku w porównaniu z β -adrenolitykami lub jako dodatek do β -adrenolityków w kilku badaniach. (...) Trwające metaanalizy badań nad leczeniem farmakologicznym mogą pomóc w zdefiniowaniu podgrup – w oparciu o dane genetyczne i kliniczne – które odniosą korzyści z określonego leczenia. Ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych w HTAD poza z. Marfana, leczenie jest zwykle przyjmowane na podstawie danych dotyczących z. Marfana.”

Niestety skuteczność beta-blokerów w zwalnianiu poszerzania się aorty (jak przyznają sami eksperci - autorzy powyższych wytycznych) jest także dyskusyjna, a zalecenia dotyczące ich stosowania opierają się na jednym małym badaniu klinicznym z 1994 r. Istotnym ograniczeniem terapii beta-blokerami jest fakt braku ich wpływu na podstawowe mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do rozwoju tętniaków aorty piersiowej. Ze względu na ograniczone w chwili obecnej możliwości farmakologicznego spowalniania wzrostu tętniaka, duża część pacjentów z HTAD wymaga leczenia operacyjnego już w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości, a ostre zespoły aortalne, do których należą m.in. rozwarstwienia i pęknięcia aorty, nie są w tej grupie rzadkością. Dlatego wciąż istnieje pilna potrzeba znalezienia bardziej skutecznych, działających przyczynowo form leczenia farmakologicznego.

W 2006 r. Habashi i wsp., w eksperymentalnym badaniu na modelu zwierzęcym zespołu Marfana, wykazali, że powstawanie tętniaków aorty związane jest z nadmierną aktywnością szlaku

sygnałowego transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) oraz, że stosowanie blokerów receptora angiotensyny II (ARB), tzw. sartanów może zapobiegać tworzeniu się tętniaków. Od tamtego czasu przeprowadzono kilka randomizowanych badań z pierwszym lekiem grupy ARB, czyli losartanem, jednak wyniki tych analiz były nierozstrzygające. W ostatnich latach poczyniono kolejne postępy w identyfikacji mechanizmów patofizjologicznych, które prowadzą do rozwoju tętniaków aorty, nie tylko u pacjentów z zespołem Marfana, ale także z innymi typami HTAD. Liczne dowody jednoznacznie potwierdzają, że zasadniczą rolę w tym procesie odgrywiają zaburzenia regulacji szlaku sygnałowego TGF- β . A zatem wciąż istnieją mocne argumenty za pozytywnym wpływem farmakoterapii sartanami w grupie pacjentów z HTAD. Sugeruje się, że przyczyną gorszej niż przewidywana skuteczności losartanu w dotychczasowych badaniach mogły być zbyt niskie stosowane dawki leku i zbyt późne włączanie leku, ale również zbyt wczesne wdrożenie terapii, tj. kiedy nie obserwuje się jeszcze jakiegokolwiek poszerzenia aorty. W istocie, badania na modelu zwierzęcym pokazały, że przedwczesne blokowanie szlaku sygnałowego TGF- β przynosiło niekorzystny efekt. Postuluje się również, że w grupie pacjentów z HTAD bardziej skuteczny niż losartan może być ARB o bardzo wysokiej selektywności wobec receptora AT1, czyli walsartan (25 razy bardziej selektywny niż losartan), bądź irbesartan (8 razy bardziej selektywny niż losartan). Wynika to z danych uzyskanych z badań przedklinicznych, które wskazują, że zwiększona aktywacja receptora AT2 przez angiotensynę II w wyniku stosowania sartanów przyczynia się do spowolnienia tempa poszerzania się aorty piersiowej. Wyniki opublikowanego w 2020 r. w czasopiśmie „The Lancet” badania AIMS, w którym po raz pierwszy testowano irbesartan w grupie pacjentów z MFS, wydają się potwierdzać te argumenty. W grupie irbesartanu w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie wolniejsze tempo poszerzania się aorty, a najlepsze efekty zaobserwowano w grupie dzieci. Kierując się najnowszymi doniesieniami zaprojektowaliśmy badanie, które ma na celu ocenę skuteczności walsartanu w grupie pacjentów z HTAD. Ponieważ w grupie sartanów walsartan jest najbardziej selektywny wobec receptora AT1 – 25 000 razy bardziej selektywnym wobec receptora AT1 niż AT2 i równocześnie 25 razy bardziej selektywny wobec receptora AT1 niż losartan, jego działanie może okazać się silniejsze w porównaniu do wcześniej badanych leków.

1.1 PIŚMIENNICTWO

1. Adams, J.N. and R.J. Trent, Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet*, 1998. 352(9142): p. 1722-3.

2. Wozniak-Mielczarek, L., et al., Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults. *Pediatr Cardiol*, 2019. 40(2): p. 393-403.
3. Murdoch, J.L., et al., Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 1972. 286(15): p. 804-8.
4. Pepin, M., et al., Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, 2000. 342(10): p. 673-80.
5. Loeys, B.L., Dietz H. C. , Loeys-Dietz Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet], 2018.
6. Baumgartner, H., et al., 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *European Heart Journal*, 2020. 42(6): p. 563-645.
7. Shores, J., et al., Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994. 330(19): p. 1335-41.
8. Ladouceur, M., et al., Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2007. 99(3): p. 406-9.
9. Lim, A.Y., et al., Clinical Characteristics of Marfan Syndrome in Korea. *Korean Circ J*, 2016. 46(6): p. 841-845.
10. Habashi, J.P., et al., Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006. 312(5770): p. 117-21.
11. Al-Abcha, A., et al., Meta-analysis Examining the Usefulness of Angiotensin Receptor blockers for the Prevention of Aortic Root Dilation in Patients With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*, 2020. 128: p. 101-106.
12. Chiu, H.H., et al., Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(3): p. 271-6.
13. Lacro, R.V., et al., Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2014. 371(22): p. 2061-71.
14. Groenink, M., et al., Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2013. 34(45): p. 3491-500.
15. Milleron, O., et al., Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2015. 36(32): p. 2160-6.
16. van Dorst, D.C.H., et al., Transforming Growth Factor- β and the Renin-Angiotensin System in Syndromic Thoracic Aortic Aneurysms: Implications for Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020.
17. Mullen, M., et al., Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2019. 394(10216): p. 2263-2270.
18. Siddiqui, N., et al., Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *J. Applied Pharm. Sci.*, 2011. 01: p. 12-19.
19. Markham, A. and K.L. Goa, Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs*, 1997. 54(2): p. 299-311.

20. Erbel, R., et al., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014. 35(41): p. 2873-926.
21. Odofin, X., et al., Thoracic aortic aneurysms in patients with heritable connective tissue disease. *Journal of Cardiac Surgery*, 2021. 36(3): p. 1083-1090.
22. Loeys, B.L., et al., The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010. 47(7): p. 476-85.
23. MacCarrick, G., et al., Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*, 2014. 16(8): p. 576-87.
24. Malfait, F., et al., The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2017. 175(1): p. 8-26.