1.1 STRESZCZENIE

Wstęp

Uwarunkowane genetycznie choroby aorty piersiowej (The *Heritable Thoracic Aortic Diseases, HTAD*), to grupa chorób rzadkich i ultrarzadkich, których cechą wspólną jest tworzenie się tętniaków aorty piersiowej. Modelowym przedstawicielem tej grupy jest najczęściej występujący i najlepiej poznany ze wszystkich HTAD - zespół Marfana (Marfan syndrome, MFS). MFS charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych. Najbardziej rozpoznawalne u pacjentów z MFS są nieprawidłowości układu mięśniowo-szkieletowego i narządu wzroku, ale najpoważniejsze zmiany dotyczą układu sercowo-naczyniowego. Wśród nich najczęstsze są tętniaki aorty, szczególnie opuszki aorty. Częstość występowania poszerzenia aorty na tym poziomie stwierdza się u około 85% dzieci i dorosłych obciążonych tym zespołem [1, 2]. Oprócz MFS do grupy HTAD zalicza się inne, rzadziej występujące zespoły, określane zgodnie z klasyfikacją ORPHA jako choroby pokrewne do zespołu Marfana, m.in : z. Loeysa-Dietza, typ naczyniowy z. Ehlersa-Danlosa, z. krętości tętnic, z. Shprintzena-Goldberga, postać noworodkową z. Marfana, z. tętniaki-zapalenia kości i stawów, z. wielosystemowej dysfunkcji mięśni gładkich, z. dwupłatkowej zastawki aortalnej i tętniaków aorty oraz niezespołowe rodzinne tętniaki aorty piersiowej i rozwarstwienia. Podobnie jak w MFS, główną przyczyną przedwczesnych zgonów we wszystkich tych jednostkach chorobowych są pęknięcia i rozwarstwienia tętniaków aorty [3-5]. W większości przypadków ryzyko wystąpienia powikłań aortalnych jest wprost proporcjonalne do wielkości tętniaka. Dlatego też kluczowe we wszystkich HTAD jest wczesne rozpoznanie choroby (tętniaki rozwijają się bezobjawowo) i ścisłe monitorowanie średnicy aorty. Obecnie zalecane leczenie obejmuje stosowanie leków beta-adrenolitycznych (tzw. beta-blokery) oraz wyprzedzające operacje kardiochirurgiczne [6]. Skuteczność beta-blokerów w zwalnianiu poszerzania się aorty jest jednak dyskusyjna. Dotychczas nie wykazano wpływu tej grupy leków na podstawowe mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do rozwoju tętniaków aorty piersiowej, a zalecenia dotyczące ich stosowania opierają się na jednym małym badaniu klinicznym z 1994 r. [7].

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 [2, 9]. 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 aktywacją szlaku

sygnałowego transformującego czynnika wzrostu beta (ang. transforming growth factor factor β - TGF-β) oraz, że stosowanie blokerów receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers, ARB), tzw. sartanów może zapobiegać tworzeniu się tętniaków [10]. Od tamtego czasu przeprowadzono kilka randomizowanych badań z pierwszym lekiem grupy ARB, czyli losartanem, jednak wyniki tych analiz były nierozstrzygające [11-20]. W ostatnich latach poczyniono kolejne postępy w identyfikacji mechanizmów patofizjologicznych, które prowadzą do rozwoju tętniaków aorty, nie tylko u pacjentów z MFS, ale także z innymi typami HTAD. Liczne dowody jednoznacznie potwierdzają, że zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają zaburzenia regulacji szlaku sygnałowego TGF-β. U podłoża zaburzeń regulacji szlaku TGF-β u pacjentów z HTAD leżą różne w zależności od typu zespołu mutacje w genach białek biorących udział w tym szlaku sygnałowym lub w genach białek macierzy pozakomórkowej, których defekt zwiększa biodostępność cytokiny TGF-β. Drugim układem, mającym wpływ na rozwój tętniaka aorty u pacjentów z HTAD jest system renina-angiotensyna-aldosteron, którego nadmierna aktywacja przyczynia się do poszerzania aorty w mechanizmie niezależnym, ale również poprzez liczne interakcje, zależnym od aktywacji szlaku TGF-β. A zatem wciąż istnieją mocne argumenty za istotną rolą 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 (starsi pacjenci z relatywnie dużym tętniakiem aorty piersiowej), 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 [21]. 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 (odpowiednio 0,53 mm/rok w grupie irbesartan + beta-bloker vs 0,74 mm/rok w grupie placebo + b-bloker, p=0,030), a najlepsze efekty zaobserwowano w grupie dzieci.[20] Kierując się najnowszymi doniesieniami zaprojektowaliśmy badanie, które ma na celu ocenę skuteczności walsartanu w grupie pacjentów z HTAD. Walsartan jest bowiem najbardziej selektywnym wobec receptora AT1 sartanem – 25 000 razy bardziej selektywnym wobec receptora AT1 niż AT2 i równocześnie 25 razy bardziej selektywnym wobec receptora AT1 niż losartan [22, 23].

Projekt badania

Do badania zostaną włączeni dzieci i młodzi dorośli (od 1 r.ż. do 40 lat), ze stwierdzonym poszerzeniem opuszki aorty, zdefiniowanym jako średnica aorty na wysokości zatok Valsalvy wynosząca co najmniej +2 liczby z-score. Do badania włączani będą nie tylko pacjenci z MFS, ale także z innymi HTAD, co jest podejściem innowacyjnym w porównaniu do dotychczasowych badań. Duży nacisk przy projektowaniu badania położono na postawienie precyzyjnego rozpoznania, czemu służyć będzie szczegółowa ocena każdego pacjenta przez multidyscyplinarny zespół składający się z okulisty, ortopedy lub ortopedy dziecięcego, kardiologa lub kardiologa dziecięcego i genetyka. Dodatkowo, u każdego pacjenta nawet po spełnieniu kryteriów klinicznych rozpoznania, będzie przeprowadzona szczegółowa diagnostyka genetyczna metodą sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing, NGS), obejmująca panel kilkudziesięciu genów związanych z chorobami aorty piersiowej. Diagnostyka genetyczna ma nie tylko umożliwić postawienie precyzyjnego rozpoznania, ale równocześnie pozwoli na wyodrębnienie grupy pacjentów, która będzie odnosić największe korzyści z leczenia walsartanem. Projekt badania przewiduje, że walsartan będzie stosowany jako element terapii łączonej z beta-blokerami (ang. add-on therapy). Skuteczność beta-blokerów w spowalnianiu poszerzania aorty jest dyskusyjna, jednak w chwili obecnej pozostają one jedyną zalecaną przez Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society od Cardiology, ESC) farmakoterapią u pacjentów z HTAD [6], dlatego uważamy, że badanie w populacji pediatrycznej bez umożliwienia wszystkim pacjentom stosowania tych leków byłoby wątpliwe etycznie. Taka terapia u każdego pacjenta będzie kontynuowana przez 3 lata. Głównym punktem końcowym jest zmiana bezwzględnej średnicy opuszki aorty w mm/rok oceniana w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym. Natomiast do drugorzędowych punktów końcowych należą m.in.: ostre zespoły aortalne (perforacje i rozwarstwienia aorty), poszerzenia aorty wymagające operacji, zgony. Należy podkreślić, że planowane wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie jest pierwszym na świecie, w którym oceniana będzie skuteczność terapii walsartanem w grupie pacjentów z HTAD.

Podsumowanie

Mimo że, w ostatnich dwóch dekadach poczyniono ogromny postęp w rozumieniu patomechanizmów leżących u podstaw powstawania tętniaków aorty w grupie pacjentów z HTAD, to rzadkość występowania tych chorób sprawiła, że liczba doniesień dotyczących optymalnej farmakoterapii w tej grupie wciąż jest niewystarczająca do ustalenia jednoznacznych zaleceń. Wszystkie obowiązujące zalecenia dotyczące MFS publikowane w Wytycznych ESC mają poziom wiarygodności danych C (tj. oparte są na opinii ekspertów) [6, 24]. W przypadku pozostałych HTAD, które są chorobami ultrarzadkimi, nie ma żadnych badań dotyczących farmakoterapii, dlatego w tej grupie zaleca się ekstrapolowanie zaleceń opracowanych dla MFS. Na potrzebę uwzględniania pacjentów z innymi HTAD w badaniach, szczególnie z wykorzystaniem nowoczesnej diagnostyki molekularnej, zwracają

uwagę eksperci ESC opracowujący Wytyczne [6]. Proponowane randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, do którego włączani będą pacjenci z wszystkimi HTAD, w którym będzie wykorzystana szeroka diagnostyka genetyczna, i w którym testowany będzie najbardziej selektywny sartan (walsartan), może znacznie przyczynić się do uzupełnienia tej luki w dowodach. Zaangażowanie kilku ośrodków o najwyższej referencyjności (Gdańsk, Łódź, Warszawa, Kraków, Zabrze, Wrocław) będzie sprzyjać włączeniu dużej liczby pacjentów z terenu całego kraju i uzyskaniu wysokiej jakości danych, a randomizacja i podwójne zaślepienie pozwolą na obiektywizację całego badania, a co za tym idzie uzyskanie w pełni wiarygodnych wyników, które mogą istotnie wpłynąć na zalecenia dla tej grupy chorych.

1.2 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.