

sec EL CONGRESO DE
LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES

20/22 OCTUBRE
MASPALOMAS
GRAN CANARIA

2011

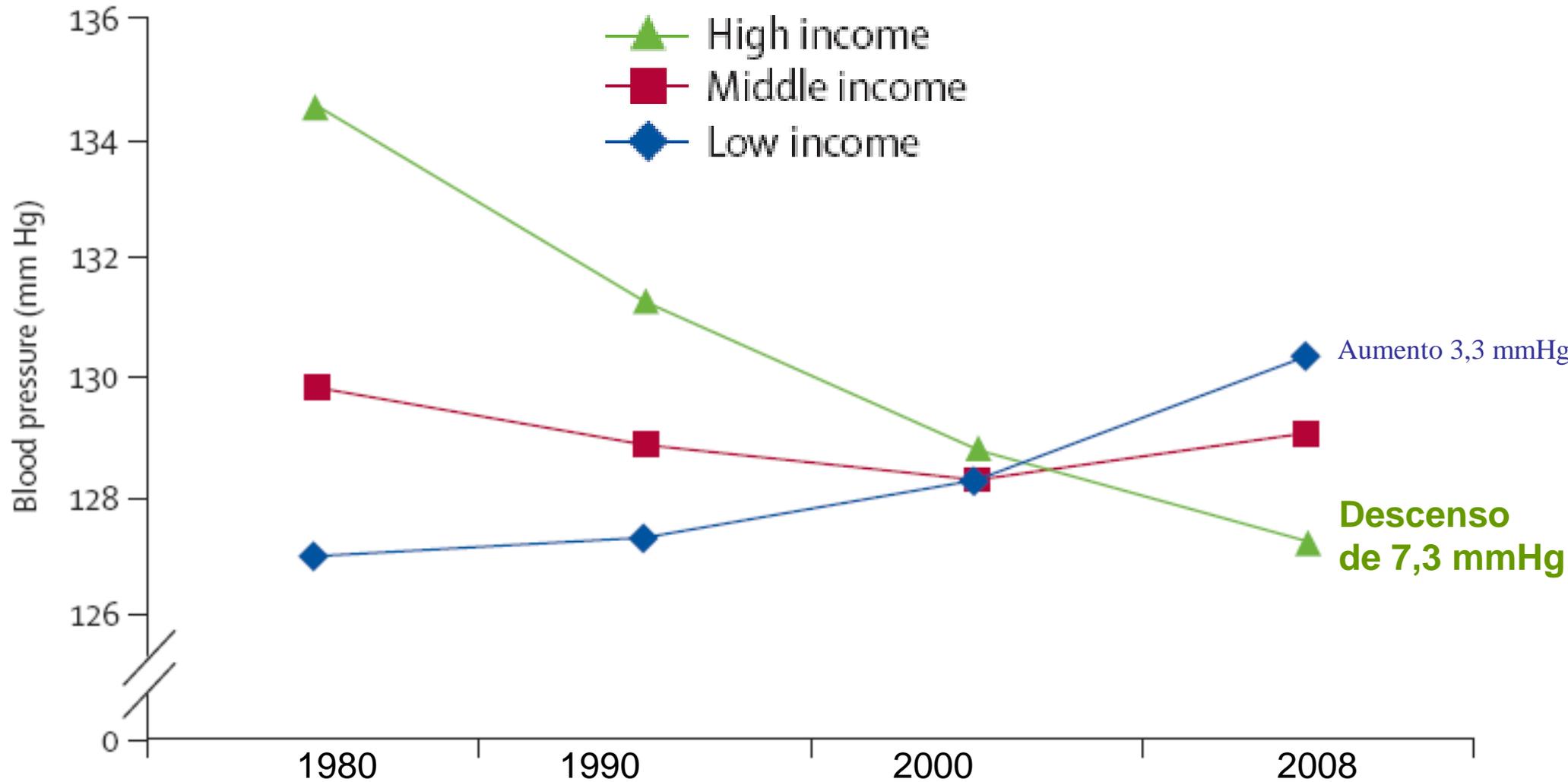
Simposio: Nuevas estrategias en el tratamiento de la hipertensión

Vacunas contra la HTA

Rafael Marín
Unidad de Nefrología e Hipertensión
Centro Médico de Asturias

Evolución a nivel mundial de la PA sistólica 1980-2008

N = 5.400.000 participantes



Anand & Yusuf. Lancet 2011; 377: 529-32

Estudio ENRICA

Estudio nacional de **N**utrición y **R**iesgo **C**ardiovascular

Muestra propuesta (probabilístico, por conglomerados y polietápico)	12.019 sujetos (Edad > 18 años)
Nº entrevistadores (propio domicilio)	150
C Autónomas (al menos 600 sujetos)	Todas
Medidas PA (OMROM)	6
Analítica sangre y orina (centralizada en Hospital Clínico de Barcelona)	Si

Banegas JR. Congreso Nacional de la SEH, Barcelona 2011

Epidemiología de la Hipertensión Arterial en España

Estudio ENRICA

	1980 (%)	1990 (%)	2010 (%)
Prevalencia	30	30	33
HTA conocida	40	50	59
HTA tratada	40	72	79
Tto. y control	10	13	46
Control global	2	5	22

Nuevas estrategias en el tratamiento de la hipertensión

1 – Denervación renal en HTA resistente

2 – Nuevos fármacos antihipertensivos

- Antagonistas de los receptores de la endotelina (ET)
- LCZ696: Inhibidor neprilysina + ARA II
- Inhibidores de la endopeptidasa neutra
- Donadores de óxido nítrico
- Antagonistas e la vasopresina
- Agonistas de los receptores de la AT₂
- Antagonistas de la ET + Inhib. de la endopeptidasa ó + ARA II

(Dhaun et al. Hypertension 2011)

3 – Vacunas

Vacunas contra la hipertensión arterial. Evolución histórica.

1950-1960

Goldblatt et al.
Trans Assoc Am Physicians 1951
Helmer M. *Circulation* 1958
Schmid HE. *Circ Res* 1962

Vacuna
Anti Renina

Enfermedad
Autoinmune

(-)

2000- 2004

Downham. *Br J Clin Pharmacol* 2003
Brown et al. *Clin Sci (Lond)* 2004

Vacuna
Anti A- I
(PMD3117)

Nulo efecto
antihipertensivo

(-)

2007- 2008

Ambühl et al. *J Hypertens* 2007
Tissot et al. *Lancet* 2009

Vacuna
Anti A- II
(CYT006-AngQb)

Efectividad
antihipertensiva
Tolerabilidad +

(+)

Vacuna contra la angiotensina II

A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity

Patrice M. Ambühl¹, Alain C. Tissot², Alma Fulurija³ et al

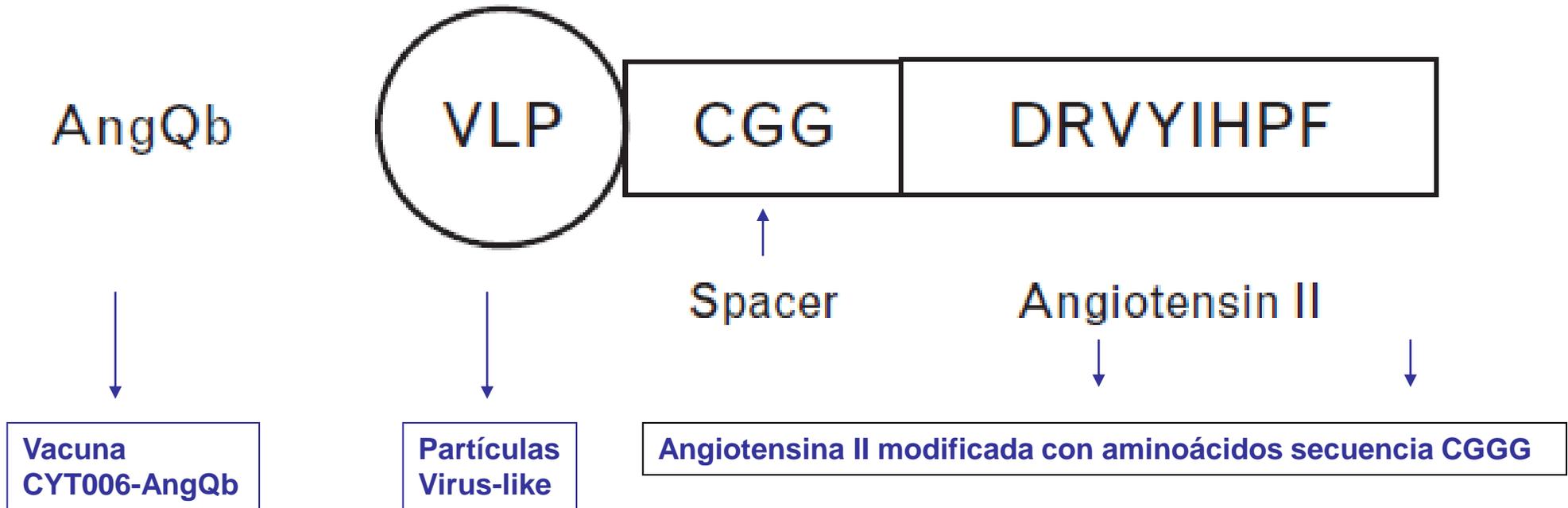
Journal of Hypertension 2007, 25:63–72

1- Pobre control: son necesarios nuevos y mejores fármacos

2- El SRA es el regulador más importante de la presión arterial

3- Escasa adherencia al tratamiento

Vacuna contra la angiotensina II. Técnica de inmunización.



Intensa respuesta de células B:

- Ac contra angiotensina II
- Reducción PA

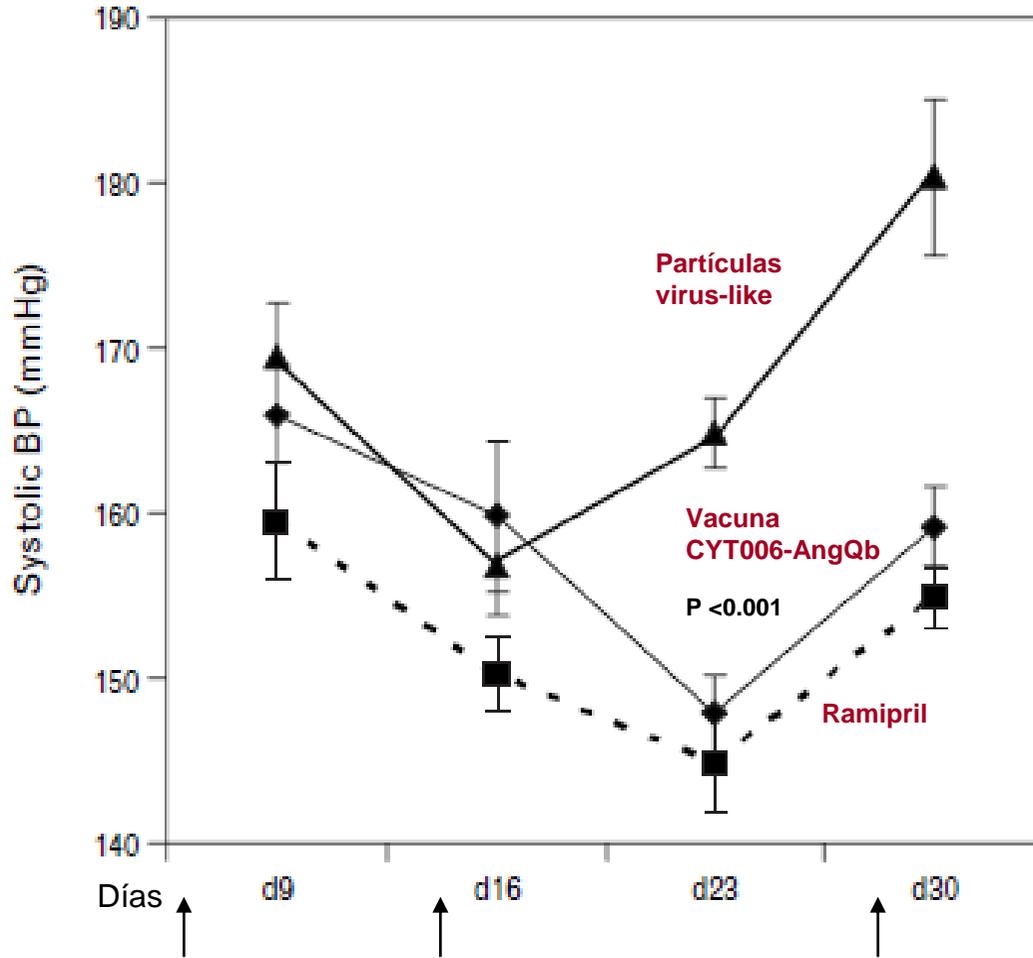
Ratas SHR

- Ac contra angiotensina II
- No efectos adversos

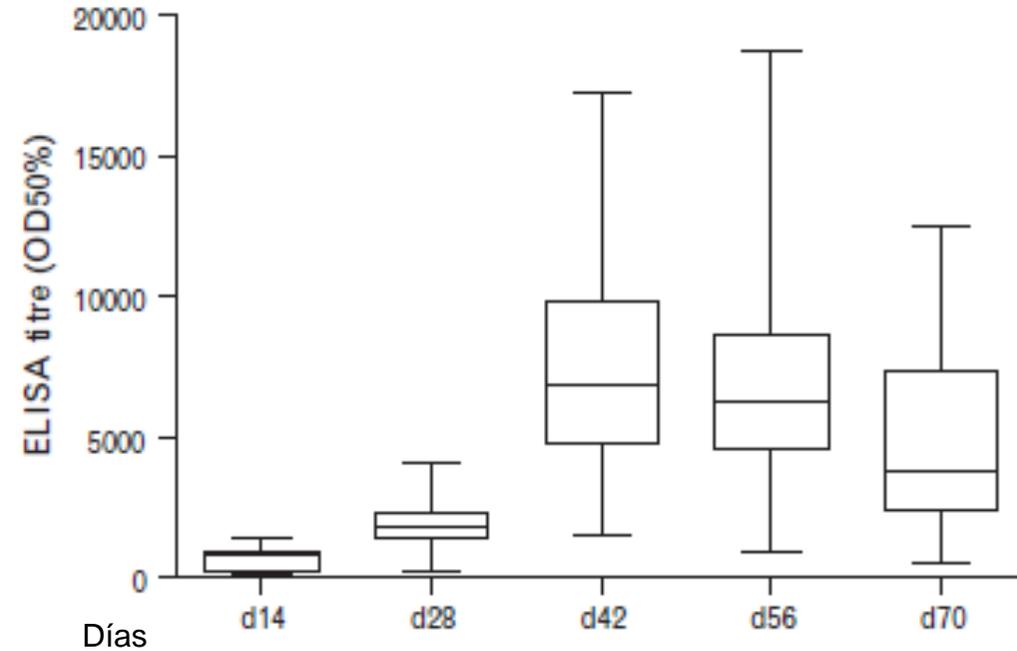
Voluntarios sanos

Vacuna CYT006-AngQb en ratas SHR

Inmunización con CYT006-AngQb días 0, 14 y 28



Respuesta antihipertensiva



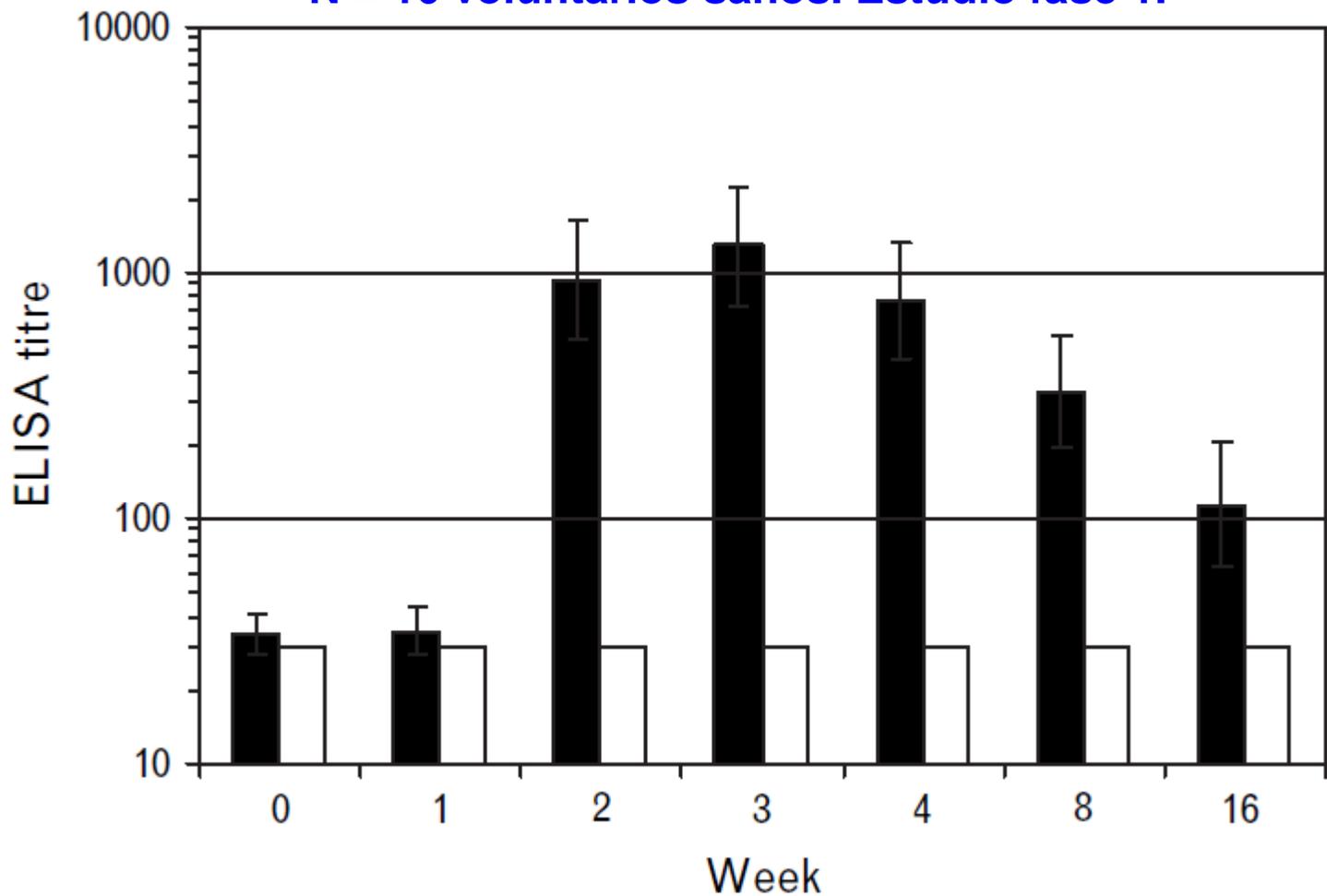
Título de Ac IgG contra A-II

Ambühl et al. J Hypertens 2007; 25: 63-72

Vacuna CYT006-AngQb en humanos. Respuesta inmunológica.

Título de Ac IgG contra angiotensina II

N = 16 voluntarios sanos. Estudio fase 1.



La PA no se modificó

■ Vacuna
□ Placebo

Ambühl et al. J Hypertens 2007; 25: 63-72

Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study

Lancet 2008; 371: 821-27

Alain C Tissot, Patrik Maurer, Juerg Nussberger, Robert Sabat, Thomas Pfister, Stanislav Ignatenko, Hans-Dieter Volk, Hans Stocker, Philipp Müller, Gary T Jennings, Frank Wagner, Martin F Bachmann

Métodos

Ensayo multicéntrico, controlado con placebo, randomizado, doble ciego

Pacientes

N= 72 con HTA esencial ligera-moderada (PA 140-179/90-109 mmHg)

Diseño

N= 24 pacientes 100 µg CYT006-AngQb

N= 24 “ 300 µg CYT006-AngQb

N = placebo

Semanas 0, 4 y 12

Objetivo primario: Seguridad y tolerabilidad

Objetivo secundario: Reducción de la PA.

Medición con MAPA basal y en la semana 14

Vacuna CYT006-AngQb en humanos. Datos basales en 72 pacientes.

Edad: 18 -65 años	Placebo (n=24)	100 µg (n=24)	300 µg (n=24)
Sex (male/female)	22/2	20/4	23/1
Ethnic origin (white/black)	24/0	23/1	24/0
Age (years)	50.5	52.0	52.5
Height (cm)	177.8	174.1	175.3
Bodyweight (kg)	88.2	82.5	85.3
ABP day (mm Hg, systolic/diastolic)	150.9/98.2	149.2/95.5	145.9/95.3
ABP night (mm Hg; systolic/diastolic)	133.7/84.4	130.3/80.7	130.0/82.5
Supine blood pressure (mm Hg)	151.3/93.4	149.4/89.8	148.6/92.3

ABP=ambulatory blood pressure.

Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

Vacuna CYT006-AngQb en humanos. Efectos adversos.

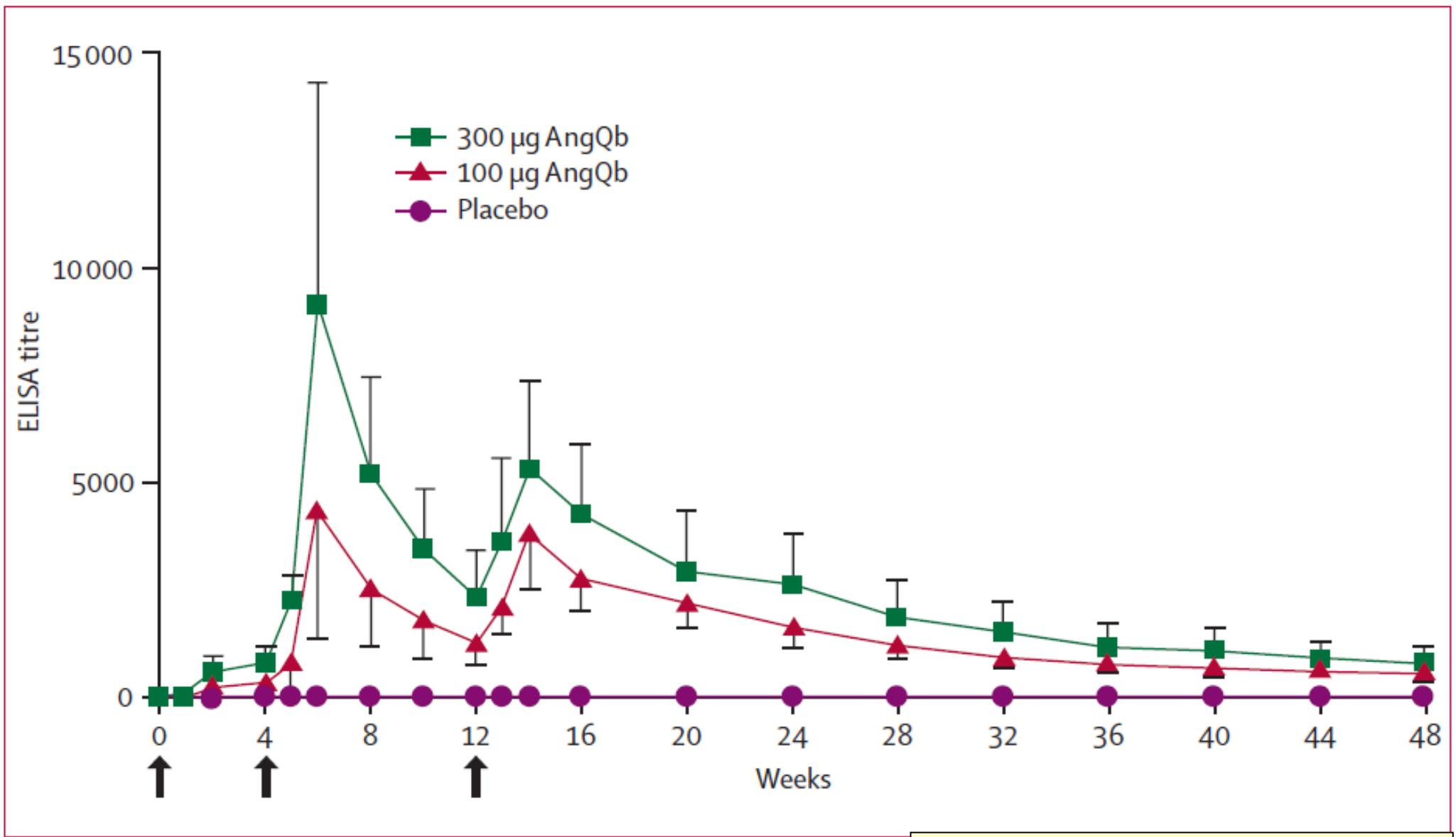
	Placebo (n=24)	100 µg (n=24)	300 µg (n=24)	p value*
Number of patients with adverse event	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	..
Mild	23 (96%)	24 (100%)	24 (100%)	1.0
Moderate	5 (21%)	9 (38%)	9 (38%)	0.39
Severe	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)	0.35
No suspected relation with study treatment	16 (67%)	17 (71%)	19 (79%)	0.72
Suspected relation with study treatment	22 (92%)	24 (100%)	24 (100%)	0.32
Serious adverse event (no suspected relation with study treatment)	1	2	2	1.0
Serious adverse event (suspected relation with study treatment)	0	0	0	..

Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

Efectos adversos con una incidencia > 5 %

	Placebo (n=24)	100 µg (n=24)	300 µg (n=24)	p value
Injection-site erythema	20 (83.3 %)	24 (100%)	22 (91.7%)	0.15
<u>Injection-site induration</u>	16 (66.7%)	23 (95.8%)	19 (79.2%)	0.045
<u>Injection-site oedema</u>	8 (33.3%)	18 (75.0%)	21 (87.5%)	0.0003
Injection-site pain	11 (45.8%)	17 (70.8%)	17 (70.8%)	0.16
<u>Headache</u>	8 (33.3)	6 (25.0%)	15 (62.5%)	0.024
Fatigue	1 (4.2%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	0.20
Rhinitis	1 (4.2%)	3 (12.5%)	4 (16.7%)	0.51
Nasopharyngitis	2 (8.3%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	1.00
Injection-site pruritus	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0.31
Rigors (chills)	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0.54
<u>Influenza-like illness</u>	0	<u>1 (4.2%)</u>	<u>4 (16.7%)</u>	0.12
Toothache	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0.77
<u>Raised body temperature</u>	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0.31
Injection-site warmth	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)	0.53
Pain in extremity	3 (12.5%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0.61
Haematuria	2 (8.3%)	0	1 (4.2%)	0.77
Limb injury	0	0	2 (8.3%)	0.32
Erythema	0	2 (8.3%)	0	0.32
Hypertension aggravation	3 (12.5%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0.14

Perfil del título de anticuerpos IgG contra angiotensina II



Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

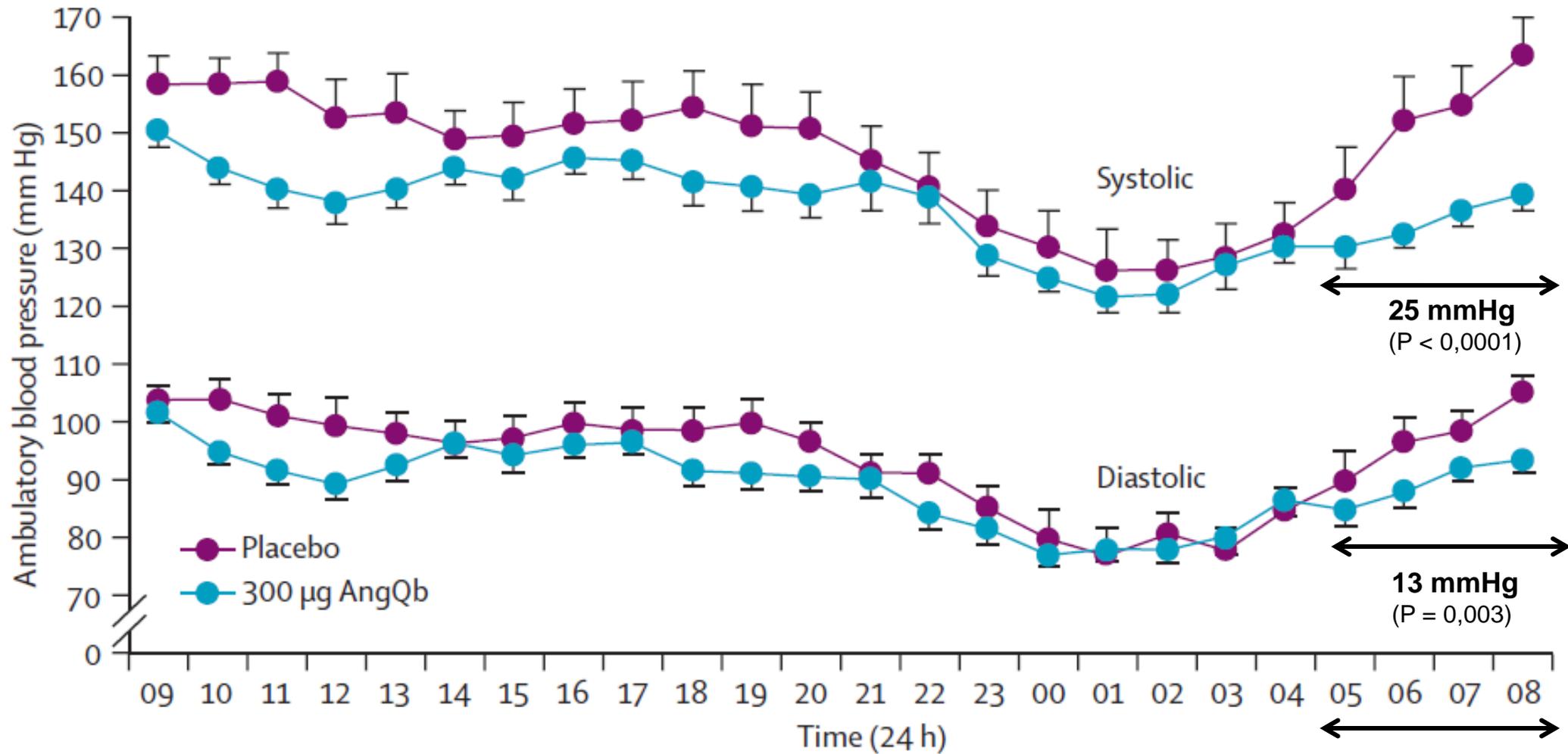
Grado de descenso de la PA con MAPA

	100 µg		300 µg		
	Placebo (n=12)	AngQb (n=22)	Placebo (n=12)	AngQb (n=21)	
Systolic blood pressure day	-3.4 (2.3)	-1.5 (1.7)	3.4 (2.8)	-5.5 (2.1)*	↓ 9 mmHg
Diastolic blood pressure day	-1.6 (1.8)	0.0 (1.3)	1.1 (1.7)	-2.9 (1.2)†	↓ 4 mmHg
Systolic blood pressure night	-2.6 (3.2)	1.1 (2.3)	-2.5 (4.0)	-1.2 (3.0)	
Diastolic blood pressure night	1.7 (2.0)	1.3 (1.5)	-1.8 (2.3)	-0.8 (1.7)	

Data are mean (SE). *p=0.012 compared with baseline. †p=0.024 compared with baseline.

Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

Valores del MAPA 24 horas: vacuna (300 µg) versus placebo



Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

Vacuna contra la hipertensión arterial (Ac anti-Angiotensina II)

Aspectos positivos

1- Terapéutica innovadora

2- Reduce la PA sobre todo en las primeras horas de la mañana

3- Puede favorecer el cumplimiento terapéutico

4- Bloqueo prolongado de SRA

5- Perfil de seguridad, a corto plazo, aceptable

Ambühl et al. *J Hypertens* 2007; 25: 63-72

Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7

Vacuna contra la hipertensión arterial (Ac anti-Angiotensina II)

Limitaciones

**Son necesarios estudios
a largo plazo**

**con un elevado número
de pacientes**

Antagonistas de los receptores de la Endotelina-1

	Indicación	Efectos adversos
Bosentán	HTA pulmonar	
Avosentán*	Nefropatía diabética	Edemas ICC
Daurosentán*	HTA resistente	Edemas ICC
Atrasentán*	Nefropatía diabética	Edemas ↑ transaminasas
Sitaxsentán*	Proteinuria en ERC	Hepatotoxicidad

* Antagonista selectivo receptores ET_A

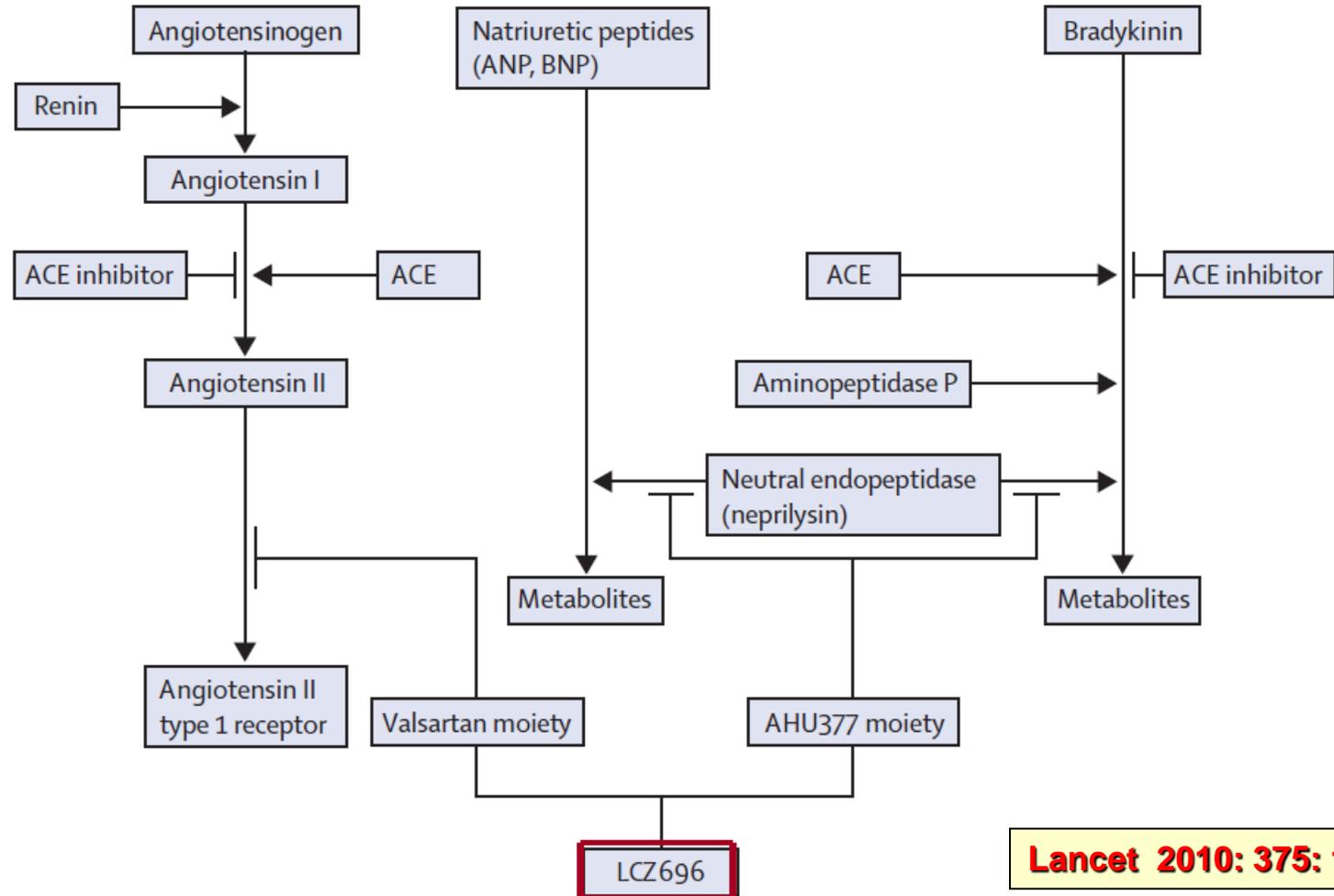
La charla finaliza aquí

Muchas gracias

Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study

Luis Miguel Ruilope, Andrej Dukat, Michael Böhm, Yves Lacourcière, Jianjian Gong, Martin P Lefkowitz

N= 1328 pacientes
HTA ligera-moderada
18-75 años.
TS:8 semanas
Grupos: n=8.



Epidemiología de la Hipertensión Arterial en población general de España y EE UU*

Criterio	2010* (%)
<u>≥ 140/90 mm Hg</u>	
Prevalencia España	30
Prevalencia EE UU	30
Conocimiento España	65
Conocimiento EE UU	81
Tratamiento total España	50
Tratamiento total EE UU	73
Control total España	25
Control total EE UU	50

Estudio ENRICA. Banegas et al. Congreso Nacional SEH. 2010
NHANES 1998-2008. Egan et al. *JAMA* 2010; 303; 2043- 5

* Datos recogidos: año 2008

Actividad de renina plasmática: datos evolutivos

	Placebo (n=23)	100 µg (n=21)	300 µg (n=20)
Renin baseline (pg/mL)	5.3 (2.4)	3.7 (2.5)	5.1 (2.8)
Change in renin from baseline at week 6 (pg/mL)	0.3 (2.1)	0.2 (1.8)	0.7 (2.3)
Change in renin from baseline at week 14 (pg/mL)	0.7 (2.5)	0.5 (1.4)	1.2 (2.1)*

Data are mean concentration (SE). *n=19. †p=0.02 compared with baseline.

* versus renina basal en este grupo

Tissot et al. *Lancet* 2009; 371:821-7