

Läkemedel: eplerenon (Inspra)
Företag: Pfizer
Godkänt för försäljning: Ej klart
Publicerat på Janus webb: 2003-12-08



**LÄK
SAK**

Utlåtande från expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar

Eplerenon har en god dokumentation avseende blodtryckssänkande effekt, men är ofullständigt undersökt vad gäller kombinationsbehandling med diuretika.

Den högre selektiviteten för aldosteronreceptorn, jämfört med selektiviteten för spironolakton, torde kunna minska risken för hormonella biverkningar. Direkt jämförande data avseende biverkningar saknas dock.

Effekterna av eplerenon (Ephesusstudien) och spironolakton (Ralesstudien) vid behandling av hjärtsvikt förefaller likartade även om direkt jämförelse saknas. Studier av morbiditet och mortalitet vid behandling av hypertoni saknas för båda medlen.

Eplerenon kan komma att ersätta spironolakton, främst på grund av minskad risk för biverkningar.

Prissättningen och de hälsoekonomiska konsekvenserna av denna kommer att bli viktiga när medlets ”plats” i terapiarsenalen så småningom skall bedömas.

Färre biverkningar med nya eplerenon än med gamla spironolakton?

Sammanfattning

Aldosteronblockaren spironolakton används vid behandling av svår hjärtsvikt, hypertoni refraktär mot annan antihypertensiv terapi, samt som kaliumsparande diuretikum. Spironolakton påverkar emellertid även andra steroidreceptorer, vilket medför biverkningar (gynekomasti, impotens och menstruationsrubbningsar). Spironolaktonorsakad gynekomasti är dos- och tidsberoende, och förekommer hos 7-52 procent av behandlade patienter [18].

Eplerenon (Inspra) har en högre aldosteronreceptorselektivitet och hormonella biverkningar verkar förekomma i väsentligt lägre frekvens. Incidensen gynekomasti för eplerenon kan vara 10-50 gånger lägre än för spironolakton, men direkta jämförelser saknas. Hyperkalemi verkar förekomma i samma frekvens som för spironolakton.

Blodtryckssänkande effekter av eplerenon har dokumenterats i tio studier (n=168-551) av varierande duration (8-64 veckor). Eplerenon uppvisar BT-reduktion jämförbar med spironolakton, losartan, enalapril och amlodipin [9, 10, 12, 14].

Eplerenon förefaller vara användbar som tilläggsterapi till ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB) då ytterligare BT reduktion är önskad [11].

Studier saknas där man adderat eplerenon till pågående behandling med diuretika beträffande önskade kaliumsparande effekter likväl som ytterligare BT-reduktion.

Subgruppsanalyser pekar på möjligheten att eplerenon kan minska mikroalbuminuri mer än enalapril och amlodipin [10, 12]. Ytterligare data behövs samt uppföljning av klinisk relevans, det vill säga om eplerenon förhindrar utveckling av njursvikt.

Eplerenon i monoterapi, eller i kombination med enalapril, förefaller minska vänsterkammarmassan hos patienter med hypertoni och LVH (left ventricular hypertrophy) [16].

Sammanfattningsvis förefaller eplerenon kunna bli en värdefull ersättare för spironolakton. Dokumentationen för blodtryckssänkande effekt är god, men effekten på morbiditet vid hypertoni har ännu inte studerats.

Studier där basbehandlingen är tiaziddiuretikum (enligt gängse rekommendationer) och tilläggsbehandling med eplerenon jämförs med andra medel saknas.

Ephesusstudien visade att tilläggsbehandling med eplerenon har positiva effekter på såväl morbiditet som mortalitet hos patienter med vänsterkammardysfunktion efter hjärtinfarkt (jämförbara med spironolaktons effekter vid svår hjärtsvikt i Ralesstudien). I Ephesus inkluderades emellertid ingen spironolaktonkontrollgrupp (endast placebo) vilket medför mindre tillförlitliga indirekta jämförelser kring effektivitet och säkerhet.

Underlag för hälsoekonomisk bedömning saknas ännu.

Bakgrund

Eplerenon (Inspra), en selektiv mineralokortikoid (aldosteron) receptor antagonist [1], är en vidareutveckling av spironolakton. Spironolakton används vid behandling av svår hjärtsvikt, hypertoni refraktär mot annan antihypertensiv terapi, samt som kaliumsparande diuretikum.

Aldosteron ger upphov till retention av natrium och vatten via en effekt i distala njurtubuli. Diuretisk effekt av spironolakton åstadkommes genom att hämma denna mekanism. Aldosteron förefaller emellertid delta i kardiovaskulär patofysiologi även via andra (till exempel proinflammatoriska, protrombotiska och endotelpåverkande) effekter i hjärta, kärl och njure. Detta understryks av kliniska resultat från Ralesstudien i vilken tilläggsbehandling med spironolakton i låg dos vid svår hjärtsvikt studerats [2].

Spironolakton är idag indicerat vid behandling av hjärtsvikt NYHA-grad III-IV [3] och rekommenderas på Kloka listan. Spironolakton påverkar emellertid andra steroidreceptorer varvid progestagena och antiandrogena effekter givit upphov till biverkningar såsom gynekomasti, impotens och menstruationsrubbingar. Eplerenon har, jämfört med spironolakton, en högre aldosteronreceptor selektivitet vilket skall ge en mer gynnsam biverkningsprofil [1].

Indikationer och dosering

I USA är eplerenon godkänd för behandling av hypertoni, som monoterapi eller i kombination med andra anti-hypertensiva läkemedel. Preparatet godkändes nyligen även för behandling av hjärtsvikt efter genomgången hjärtinfarkt.

Företaget avser söka godkännande inom EU för indikationerna hypertoni och behandling av hjärtsvikt efter genomgången hjärtinfarkt, troligen under 2003. Enligt uppgift lär det inte bli aktuellt med licensförskrivning.

Rekommenderad startdos är 50 mgx1. Dosen kan höjas till 50 mgx2 vid otillräcklig effekt [1].
Tabletterna finns i styrkorna 25, 50 och 100 mg.

Farmakologiska data

I eplerenon har man ersatt den 17alpha-thioacetyl grupp, som återfanns i spironolakton, med en karbomethoxy grupp [4]. Jämfört med spironolakton, har eplerenon cirka 1000 respektive 100 gånger lägre affinitet för androgen och progesteron receptorer, men även cirka 20 gånger lägre affinitet för mineralokortikoid receptorn [5]. Selektiviteten har således ökat 5-50 gånger.

Toppkoncentration i plasma uppnås cirka 1,5 h efter peroral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är okänd. Absorption av eplerenon påverkas inte av föda. Både toppkoncentration och area under kurva (AUC) är proportionella till dosen i intervallet 25-100 mg, högre doser ger en ickeproportionerlig ökning. Eplerenon är till cirka 50 procent bundet till plasmaproteiner, främst alfa-1-surt glykoprotein. Distributionsvolymen är 43-90 l hos friska försökspersoner och hypertoni-patienter [1].

Eplerenon metaboliseras primärt via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), inga aktiva metaboliter har påvisats. Huvudsakliga metaboliter är 6-beta-hydroxy eplerenon och 21-hydroxy eplerenon [6]. Mindre än 5 procent av dosen elimineras i oförändrad form via urin och feces. Utsöndring av metaboliter sker till 32 procent i feces och 67 procent i urin. Halveringstiden är cirka 4-6 h, och plasmaclearance cirka 10 l/h [1]. Farmakokinetiken är inte könsberoende.

Hos äldre (>65 år) individer uppmättes, vid steady state, högre plasma nivåer (C_{max} +22 %, AUC +45 %) än hos yngre (18-45 år) individer. Hos afroamerikaner uppnås något lägre plasmanivåer vid steady state än hos kaukasier. Plasmanivåerna är högre hos patienter med svår njursvikt (C_{max} +24 %, AUC +38 %), men lägre hos patienter som dialysbehandlas (C_{max} -3 %, AUC -26 %). Eplerenon elimineras emellertid inte via hemodialys. Plasmanivåerna är högre hos patienter med moderat leversvikt (C_{max} +4 %, AUC +42 %) [1].

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner har studerats för eplerenon vid dosen 100 mg. Ketokonazol (potent hämmare av CYP3A4) ökade C_{max} (1,7 gånger) och AUC (5,4 gånger) för eplerenon. Mindre potenta hämmare av CYP3A4 (erythromycin, verapamil, saquinavir och flukonazol) ökade C_{max} (1,4-1,6 gånger) och AUC (2,0-2,9 gånger) för eplerenon. Grapefruktjuice ökade plasmanivåer av eplerenon med cirka 25 procent. Johannesört (CYP3A4 inducerare) minskade eplerenons AUC med cirka 30 procent [1].

Eplerenon hämmar inte CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2D6, och är inte ett substrat för P-glykoprotein i kliniskt relevanta doser. Metabolism av till exempel diklofenak, losartan, metoprolol, amlodipin, lovastatin, nifedipin, simvastatin, verapamil och warfarin påverkas inte in vitro. Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats vid samtidig administrering av till exempel antacida, digoxin, warfarin, simvastatin eller antikonceptiva läkemedel. Inga kliniska interaktionsstudier har genomförts med NSAID:s eller litium [1].

Kombinationsbehandling (50-100 mg eplerenon) med ACE-hämmare eller ARB höjde S-kalium med 0,09-0,14 respektive 0,20 mmol/l hos hypertoni-patienter (placebos effekt: 0,05-0,06 mmol/l). Hos diabetespatienter med mikroalbuminuri ökade tillägg av eplerenon (200 mg) till enalapril (10 mg) behandling frekvensen av hyperkalemi från 17 procent (endast enalapril) till 38 procent [1]. Data för 50-100 mg eplerenon (= rekommenderad dosering) saknas.

Klinisk prövning

Hypertonistudier

Drygt 3 000 patienter med hypertoni har deltagit i studier av effekt, säkerhet och tolerabilitet för eplerenon. Effektmått, förutom blodtryckssänkning, har varit proteinuri samt vänsterkammarrhypertrofi. Eplerenon har jämförts med placebo, spironolakton, enalapril, losartan och amlodipin. Studier har bedrivits på patienter med typ II diabetes och proteinuri, patienter med vänsterkammarrhypertrofi (LVH), äldre patienter, patienter av kaukasiskt och afroamerikanskt ursprung, samt patienter med låga reninnivåer. Dessutom har eplerenon givits som tilläggsbehandling till patienter med pågående enalapril-, alternativt losartan-, behandling. *Tabell 1 sammanfattar studieuppläggningsarna.*

Doseffekt studien [7] var tolv veckor, dubbelblind och placebokontrollerad, med parallella grupper och fixerade doser. I den randomiserades 400 patienter med grad I-III hypertoni, efter fyra veckors initial placebobehandling, till behandling med placebo (n=90), eller eplerenon; 25 mg (n=45), 50 mg

(n=87), 100 mg (n=90), 200 mg (n=88), samtliga i 1 x1 dosering. Mottagningsblodtryck, samt 24-timmars ambulatoriskt blodtryck (BT), mättes efter tolv veckors behandling.

Samtliga doser av eplerenon sänkte ($p < 0,01$ vs placebo) systoliskt BT (SBT) och diastoliskt BT (DBT) efter tolv veckor. Enda undantaget var 25 mg dosen som inte signifikant sänkte mottagnings DBT. Blodtryckssänkningen förefaller vara dosberoende (statistiska jämförelser mellan doserna har inte genomförts) upp till 100 mg. I absoluta tal var BT-reduktionen med 100 mg -10,4/-6,3 mmHg på mottagningen och -9,1/-5,5 mmHg vid ambulatorisk mätning.

Tabell I Sammanfattning av genomförda kliniska hypertoni studier med eplerenon.					
Referens	Studie	n	Duration	Kontroll	Effektvariabel
White [7]	Dosering	400	12v	placebo	Δ BT
Burgess [8]	Långtidsuppföljning	433	24-64v	-----	BT kontroll
Weinberger [9]	Effektjämförelse	417	8v	placebo spironolakton	Δ BT
Burgess [10]	Effektjämförelse	499	52v	enalapril	Δ BT BT kontroll (subgruppsanalys: Δ mikroalbuminuri)
Krum [11]	Eplerenon som tillägg till ACE-h/ARB	341	8v	placebo	Δ BT
White [12]	Äldre patienter (>55 åå)	269	24v	amlodipin	Δ BT Δ PWV (subgruppsanalys: Δ mikroalbuminuri)
Ruilope [13]	Låg-renin	168	16v	losartan	Δ BT
Pratt [14]	Etnicitet	551	16v	placebo losartan	Δ BT
Epstein [15]	Typ 2 DM & mikroalbuminuri ± enalapril	257	24v	enalapril	Δ mikroalbuminuri Δ BT
Pitt [16]	LVH ± enalapril	202	36v	enalapril	Δ BT Δ mikroalbuminuri Δ LVH

Förklaringar till tabell 1: ACE-h (ACE-hämmare), ARB (angiotensin receptor blockare), DM (diabetes mellitus), LVH (vänsterkammerhypertrofi), BT (blodtryck), PWV (puls vågsvelocitet).

I en åttaveckors, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie [9] randomiserades 417 hypertoni patienter till behandling med eplerenon (25 mg x 2, 50 mg x 1, 50 mg x 2, 100 mg x 1, 200 mg x 2 eller 400 mg x 1), spironolakton (50 mg x 2) eller placebo. 409 patienter evaluerades beträffande effektivitet.

Samtliga eplerenonbehandlade grupper uppvisade signifikant ($p < 0,05$) större BT- sänkning (systolisk och diastolisk) än placebo. BT uppmättes auskultatoriskt och ambulatoriskt (24h). Effekten av eplerenon var dosberoende. Eplerenon (100 mg) sänkte BT med 75 procent av den effekt som nåddes av spironolakton (100 mg). Ur [1] kan utläsas att 50 mg x 2 eventuellt ger en något bättre BT reduktion än 100 mg x 1 (Δ 2/1 mmHg).

Utan toleransutveckling

586 patienter [8] med mild till måttlig hypertoni (DBT 90-109 mmHg och SBT 140-179 mmHg, genomsnitt inte angivet) påbörjade behandling med eplerenon 50 mg x 1, varefter upptitrering till 100

alternativt 200 mgx1 skedde om BT var fortsatt förhöjt ($\geq 140/90$ mmHg). Ett andra preparat (inte angivet vilket/vilka) gavs till patienter som inte uppnådde behandlingsmålet med 200 mg eplerenon. 433 patienter (74 %) svarade med adekvat effekt på BT (DBP <90 mmHg eller Δ DBT ≥ 10 mmHg) inom 3 månader, och för 261 patienter (45 %) var monoterapi med eplerenon tillräckligt. Patienterna följdes 6-16 månader. Enligt uppgift kvarstod behandlingseffekterna studietiden ut utan toleransutveckling. I tabell II redovisas sänkningen av BT som uppnåtts vid de doser som patienterna landade på vid adekvat BT kontroll.

Tabell II Sänkning av blodtryck vid olika doser eplerenon				
Slutgiltig dosnivå				
	Eplerenon 50 mg (n=68)	Eplerenon 100 mg (n=89)	Eplerenon 200 mg (n=104)	Eplerenon 200 mg +tilläggsbehandling (n=172)
Diastoliskt BT (Δ mmHg)	-10,6	-12,2	-12,5	-14,6
Systoliskt BT (Δ mmHg)	-15,9	-18,1	-19,1	-24,9

Modifierad från Burgess et al [8].

I en tolv månaders studie på 499 patienter med mild till måttlig hypertoni jämfördes eplerenon med enalapril [10]. Patienter randomiserades till behandling med eplerenon 50 mg x 1 eller enalapril 10 mg x 1. Doserna titrerades vid behov upp till 100 och 200 mg x 1 för eplerenon, respektive 20 och 40 mg x 1 för enalapril. Efter 24 veckors behandling var sänkningen av BT 14,5/11,2 mmHg för eplerenon och 12,7/11,3 mmHg för enalapril. Hos de patienter som nått normalt BT vid denna tidpunkt titrerade man ned behandlingen ett dossteg varefter de följdes i ytterligare sex månader. 46 procent av patienterna behandlade med eplerenon och 52 procent av de behandlade med enalapril hade fortsatt normalt BT efter dessa sex månader på lägre dos. I en subgrupp (n=64) med mikroalbuminuri noterades en minskning av denna hos 62 procent av patienterna i eplerenongruppen och hos 26 procent i enalaprilgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant ($p=0,01$), men antalet observationer är litet.

341 hypertoni-patienter som inte nått adekvat BT-sänkning på ACE-hämmare eller angiotensin receptor blockare (ARB) randomiserades (dubbelblindt) till tilläggsbehandling med 50-100 mg x 1 eplerenon eller placebo under åtta veckor [11]. Tillägg av eplerenon, jämfört med placebo, till ARB sänkte (-6,8/-3,4 mmHg) BT signifikant. Tillägg av eplerenon, jämfört med placebo, till ACE-hämmare sänkte SBT men inte DBT signifikant (-5,9/-1,9 mmHg).

Eplerenon har jämförts med amlodipin hos äldre patienter (>55 år; medelålder 68 år) med isolerad systolisk hypertoni och/eller förhöjt pulstryck (SBT 165-199 mmHg och DBT <95 mmHg eller SBT 150-164 mmHg och pulstryck ≥ 70 mmHg). Studien [12] pågick i 24 veckor och patienterna randomiserades (dubbelblindt) till eplerenon (50 mgx1, n=134) eller amlodipin (2,5 mgx1, n=135). Efter två och sex veckors höjdes vid behov dessa doser (till respektive 100 och 200 mgx1 samt 5 och 10 mg x 1) för att nå behandlingsmålet SBT ≤ 140 mmHg. Förändringar i arteriell compliance (puls vågsvelocity i carotis/femoralis) och mikroalbuminuri efter 24 veckor mättes också. Sänkningar av SBT ($20,5 \pm 1,1$ vs $20,1 \pm 1,1$ mmHg), pulstryck ($15,9 \pm 1,0$ vs $13,4 \pm 1,0$ mmHg) och arteriell compliance ($2,1 \pm 0,3$ vs $2,4 \pm 0,3$ msec) var lika för eplerenon och amlodipin. Amlodipin sänkte DBT mer än eplerenon (6,9 vs 4,5 mmHg). Hos patienter med mikroalbuminuri (>30 mg/g) minskade denna signifikant mer (52,3 % vs 10,4 %, $p=0,002$) vid behandling med eplerenon (n=20) jämfört med amlodipin (n=15).

Eplerenon och losartan jämfördes i en 16 veckors studie på hypertoni-patienter (n=168) med låga reninvärden [13]. Inklusionkriterier var plasma reninaktivitet $\leq 1,0$ ng/ml/h (morgonvärde) eller aktivt reninvärde ≤ 25 pg/ml. Patienter randomiserades dubbelblindt till eplerenon (100 mgx1, n=86) eller losartan (50 mgx1, n=82). Vid DBT ≥ 90 mmHg efter fyra veckor höjdes doserna till respektive 200 mg x 1 och 100 mg x 1. Efter åtta veckor och DBT ≥ 90 mmHg, adderade man hydroklortiazid (12,5 mg) som vid behov ökades till 25 mg x 1 vid tolv veckor. Monoterapi (effekt efter åtta veckor)

eplerenon sänkte både SBT (15,8 vs 10,1 mmHg, $p=0,017$) och DBT (9,3 vs 6,7 mmHg, $p=0,05$) mer än losartan. Den kumulativa andelen av patienterna som krävde tillägg av tiazid var lägre med eplerenon (32,5 %) än med losartan (55,6 %).

Lägre reninnivåer hos afroamerikaner

Bland hypertoniker har afroamerikaner i genomsnitt lägre reninnivåer än kaukasier, varför effekter av eplerenon granskats i den förra patientgruppen [14]. 551 patienter (348 afroamerikaner, 203 kaukasier) med mild till måttlig hypertoni randomiserades till behandling med placebo ($n=181$), 50 mg x 1 eplerenon ($n=182$) eller 50 mg x 1 losartan ($n=188$). Behandlingsmålet var BT <140/90 och efter fyra, åtta och tolv veckors behandling höjdes vid behov doserna av eplerenon (till 100-200 mg x 1) och losartan (till 100 mg x 1). Efter 16 veckor sänkte eplerenon SBT (13,5 vs 5,3 mmHg, $p=0,001$) och DBT (10,2 vs 6,0 mmHg, $p=0,001$) signifikant mer än losartan hos afroamerikanerna. Sänkningen av BT hos kaukasier var inte statistiskt skild för eplerenon (12,3/11,1 mmHg) och losartan (8,5/8,4 mmHg).

Effekter på mikroalbuminuri och BT studerades [15] hos patienter med typ 2-diabetes, mild till måttlig hypertoni (DBT 95-109 mmHg och SBT <180 mmHg) och mikroalbuminuri (U-albumin/kreatinin kvot [UACR] ≥ 50 mg/g). 257 patienter randomiserades dubbelblint till behandling med eplerenon (titrerades upp till 200 mg dagligen), enalapril (titrerades upp till 40 mg dagligen), eller kombination av eplerenon (200 mg) och enalapril (10 mg). Vid otillräcklig effekt på BT (DBT ≥ 90 mmHg) efter åtta veckor adderades hydroklortiazid (12,5-25 mg).

14 (kombination), 6 (eplerenon) och 2 (enalapril) patienter avbröt studien på grund av hyperkalemi. Efter 24 veckor minskade mikroalbuminurin med 45 procent på enalapril (basal UACR 483mg/g, $n=74$), 62 procent på eplerenon (basal UACR 611mg/g, $n=74$, $p=0,015$ vs enalapril), och 74 procent på kombinationsbehandling (basal UACR 471mg/g, $n=67$, $p<0,001$ vs enalapril, $p=0,018$ vs eplerenon). Sänkning av BT för eplerenon efter åtta veckor (-13,5/-10,2 mmHg, $n=89$) var inte skild från enalapril ($n=83$) eller kombinationen ($n=85$). Tillägg av tiazid behövdes hos 43 procent, 53 procent och 32 procent av patienterna behandlade med eplerenon, enalapril respektive kombinationen.

202 patienter [16] med mild till måttlig hypertoni (141-200/90-113 mmHg) och ultraljudsverifierad vänsterkammarmhypertrofi (LVH) randomiserades dubbelblint till 200 mg x 1 eplerenon ($n=64$), 40 mgx1 enalapril ($n=71$) eller kombination ($n=67$) av eplerenon (200 mgx1) och enalapril (10 mgx1). Vid otillräcklig effekt (DBT ≥ 90 mmHg eller SBT >180 mmHg) efter åtta veckor adderades hydroklortiazid (12,5-25 mg) alternativt amlodipin (10 mg). Efter nio månader var BT-reduktionen likartad för eplerenon (23,8/11,9 mmHg, $n=50$), enalapril (24,7/13,4 mmHg, $n=54$), och eplerenon/enalapril (28,7/14,4 mmHg, $n=49$). 14-18 patienter ur vardera gruppen exkluderades på grund av otillräcklig BT kontroll eller biverkningar. Minskningen av vänsterkammarmassa (fastställt via magnetkamera) var större vid kombinationsbehandling (eplerenon/enalapril) jämfört med eplerenon (27,2 vs 14,5 gram, $p=0,007$), men inte jämfört med enalapril (19,7 gram, n.s.). Mikroalbuminuri (uppmätt som albumin/kreatinin kvot) minskade mer av eplerenon/enalapril (42,6 %) än med eplerenon (24,9 %, $p<0,001$) eller enalapril (37,4 %, $P=0,038$).

Ephesusstudien vid hjärtsvikt efter genomgången hjärtinfarkt

Resultat från Ephesus (Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and Survival Study) presenterades nyligen [17]. Ephesus inkluderade 6 632 patienter som randomiserades dubbelblint, 3-14 dagar efter genomgången hjärtinfarkt, till behandling med eplerenon ($n=3313$, 25 mg x1 som kunde titreras upp till max 50 mg x1) eller placebo ($n=3319$) som tillägg till i övrigt optimal behandling.

Primära effektmått var 1) Död oavsett orsak samt 2) Kardiovaskulär död, eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke eller kammarrhythmi. Inklusionkriterier var hjärtinfarkt (standardkriterier), vänsterkammardysfunktion (EF<40 %) diagnosticerad med UKG eller annan metod, samt tecken (auskultation/lungröntgen) på hjärtsvikt.

Under uppföljningstiden (i medeltal 16 månader) dog 478 patienter i eplerenongruppen och 554 patienter i placebogruppen. Den absoluta riskminskningen var 2,3 procent (från 16,7 till 14,4 %). Den relativa riskreduktionen var 15 procent (4-25 %, $p=0,008$).

Mortalitet efter ett år var 11,8 procent och 13,6 procent hos patienter behandlade med eplerenon respektive placebo. Den absoluta riskreduktionen blir 1,8 procent per behandlingsår, vilket ger ett NNT på 55 för att undvika ett dödsfall med ett års behandling.

Kardiell död minskades från 14,6 procent till 12,3 procent; plötslig död av kardiell genes stod för cirka 40 procent och minskades signifikant. Det andra primära effektmåttet (död eller hospitalisering av kardiovaskulär orsak) minskades (13 % riskreduktion, $p=0,002$) i samma grad som total mortalitet. Subgruppsanalys (post-hoc) indikerade att samtidig behandling med både ACE-hämmare (eller angiotensin antagonist) och betablockare krävdes för att eplerenon skulle ha positiva effekter.

Ephesus visar att tillägg av aldosteronreceptor blockad till standardterapi minskar mortalitet hos en selekterad population av patienter som nyligen genomgått hjärtinfarkt med vänsterkammardysfunktion och symtomgivande hjärtsvikt som följd. Ephesus visar inte, eftersom jämförelse saknas, att eplerenon bör väljas före spironolakton som aldosteronblockare till patienter då detta är indicerat.

Biverkningar

Säkerheten för eplerenon (exklusive Ephesusstudien) har studerats på 3 091 hypertoni-patienter, varav 690 behandlats >6 mån och 106 behandlats >1 år [1]. Biverkningsfrekvensen för eplerenon är i flera studier på samma nivå som för placebo [7, 9, 11] och losartan [13]. I placebokontrollerade studier var den sammanlagda biverkningsfrekvensen 47 procent för eplerenon och 45 procent för placebo. Biverkningar som föranledde att terapi avbröts förekom i 3 procent för bägge grupperna. Huvudvärk är vanligaste biverkning [7] men inte vanligare än för placebo [14].

Hyperkalemi

Incidens hyperkalemi (S-K >5,5 mM) var i flera studier <1 procent för eplerenon [7, 10, 13, 14], på samma nivå som för placebo [14] och enalapril [10, 14] – se tabell III. I [8] var incidensen hyperkalemi 2,4 procent för eplerenon (50-200 mg samt 200 mg +tilläggsterapi).

Tabell III. S-K ökningarna uppmätta i placebokontrollerade studier med eplerenon (fasta doser). Tabellen visar även andel behandlade patienter vars S-K steg över 5,5 mM.			
Daglig Dos (mg)	n	ΔS-K (mM)	% >5,5mM
Placebo	194	0	1
25	97	0,08	0
50	245	0,14	0
100	193	0,09	1
200	139	0,19	1
400	104	0,36	8,7

I Ephesus [17] drabbade allvarlig hyperkalemi (S-K >6,0 mmol/L) 5,5 procent och 3,9 procent av patienter behandlade med respektive eplerenon och placebo ($p=0,002$). Hos patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri gav eplerenon (200 mg) upphov till hyperkalemi (>5,5 mM) hos 33 procent vid monoterapi och hos 38 procent i kombination med enalapril (10 mg). Incidensen hyperkalemi steg med sjunkande njurfunktion.

Totalt (samtliga studier, doser) orsakade eplerenon hyperkalemi hos 2,6 procent av patienter med kreatininclearance >100 ml/min, hos 5,6 procent av patienter med clearance 70-100 ml/min, samt 10,4 procent av patienter med clearance <70 ml/min [1]. Hyponatremi (<135 mM) sågs hos 2,3 procent och 0,6 procent av patienter behandlade med eplerenon respektive placebo [1].

Menstruationsrubbing och impotens

Gynekomasti och menstruationsrubbing rapporterades för eplerenon men inte placebo [1, 7-9, 16]. Dessa biverkningar ökade något med durationen av behandlingen. Gynekomasti och mastodyni rapporterades för 0,5 procent och 0,8 procent av manliga patienter (0,7 % och 1,3 % när behandlingens duration översteg sex månader).

Menstruationsrubbingar noterades av 0,6 procent av kvinnliga patienter (0,8 % där behandlingens duration översteg sex månader). Incidensen impotens var 0 procent [9, 16] till 3 procent [8]. I Ephesus [17] var incidensen gynekomasti och impotens bägge <1 procent och likartade för eplerenon och placebo. Direkt jämförelse med spironolakton avseende risken för dessa biverkningar saknas.

Övriga biverkningar

Övriga biverkningar som förekom oftare vid behandling med eplerenon (n=945) än för placebo (n=372) var följande: hyperkolesterolemi 1 procent (placebo 0 %), hypertriglyceridemi 1 procent (0 %), diarré 2 procent (1 %), buksmärta 1 procent (0 %), albuminuri 1 procent (0 %), hosta 2 procent (1 %), yrsel 3 procent (2 %), trötthet 2 procent (1 %) och influensaliknande symtom 2 procent (1 %) [1].

Kontraindikationer

I USA gäller (enligt SPC) för Inspra följande kontraindikationer [1]:

- S-Kalium > 5,5 mM
- Typ 2-diabetes med mikroalbuminuri
- S-Kreatinin >177 µM (män), >159 µM (kvinnor)
- Kreatinin clearance <50ml/min
- Samtidig behandling med: Kaliumsparande diuretikum eller kaliumsupplement
Starka CYP 3A4 inhibitorer (till exempel ketokonazol, itrakonazol)

Graviditetsdata

Kategori B. Inga humandata. Inga teratogena effekter har observerats i råtta och kanin i doser som givit AUC cirka 30 gånger högre än i människa vid dosen 100 mg. Viktminskning hos gravida djur samt ökad frekvens av spontanabort har observerats i kaniner [1].

Rickard Malmström
Leg. Läkare, Docent

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

Referenser

1. Inspra US prescription information 27 sept 2002.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
3. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer. Behandling av hjärtsvikt och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion. Workshop 2000.
4. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 2000 Apr;57(4):1408-11.
5. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grob J, Schmidlin J. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 Feb;240(2):650-6.
6. Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos*. 2002 Dec;30(12):1344-51.
7. White WB, Oigman W, Mion D et al. Assessment of the new selective aldosterone blocker eplerenone on 24-hour ambulatory blood pressure. Abstract no P0710 at the 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension and 12th European Meeting on Hypertension-European Society of Hypertension, Prag Tjeckien, 23-27 juni 2002.
8. Burgess E, Lacourciere Y, Puopolo A et al. The selective aldosterone blocker eplerenone is safe and efficacious for the long-term treatment of mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:57A. Program and abstracts of the American Society of Hypertension Seventeenth Annual Scientific Meeting; May 14-18, 2002; New York, NY. Poster P-70.
9. Weinberger M, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:709-713.
10. Burgess E, Niegowksa J, Tan KW et al. Antihypertensive effects of eplerenone and enalapril in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:23A. Program and abstracts of the American Society of Hypertension Seventeenth Annual Scientific Meeting; May 14-18, 2002; New York, NY. Abstract OR-51.
11. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, Fakouhi K. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;40(2):117-23.
12. White WB, Lewin AJ, Nestel P, et al. Comparison of selective aldosterone blockade versus calcium antagonism on blood pressure, vascular compliance, and microalbuminuria in systolic hypertension in older people. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 pt 2):OR-52.
13. Ruilope LM, Luque-Otero M, Plouin P et al. The selective aldosterone blocker eplerenone is superior to losartan in patients with low-renin hypertension. Abstract no P0709 at the 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension and 12th European Meeting on Hypertension-European Society of Hypertension, Prag Tjeckien, 23-27 juni 2002
14. Pratt JH, Flack JM, Wright JT, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black patients and white patients. *Am J Hypertens*. 2002;15:213A. Program and abstracts of the American Society of Hypertension Seventeenth Annual Scientific Meeting; May 14-18, 2002; New York, NY. Poster P-499.
15. Epstein M, Buckalew V, Martinez F, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2002;15:24A. Program and abstracts of the American Society of Hypertension Seventeenth Annual Scientific Meeting; May 14-18, 2002; New York, NY. Abstract OR-54.

16. Pitt B, Reichek N, Metscher B, et al. Efficacy and safety of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2002;15:23A. Program and abstracts of the American Society of Hypertension Seventeenth Annual Scientific Meeting; May 14-18, 2002; New York, NY. Abstract OR-53.
17. B Pitt et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl Med J* 2003;348:1309-1321.
18. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987 Oct 1;60:820-5.

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset den tillgängliga dokumentationen för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlens kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner i samarbete med redaktionen för Janus webb. Ansvarig utgivare är professor Lars L Gustafsson, ordförande i Läksak.