

Manidipin (Manyper®)

Calciumkanalblocker mit renalprotektiver Wirkung oder mee-too-Präparat?

Manidipine (Manyper®) got the approval for treatment of mild to moderate hypertension on the German market in april 2004. After being available in Spain, Italy and France on the European market, manidipine is now available in a dose of 10 mg. Asche Chiesi distributes manidipine as the 15th calciumantagonist of dihydropyridine type. Manidipine causes dilatation of afferent arterioles of glomerulum as well as efferent arterioles. This increases the blood circulation of the nephron and seems to be reasonable for therapeutical use in hypertension of patients with kidney disease.

Manidipin-HCl ist seit April 2004 zur Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie in Deutschland zugelassen. Nachdem die Substanz auf dem europäischen Markt bereits zuvor in Spanien, Italien und Frankreich zur Verfügung stand, ist sie nun über Asche Chiesi als 15. Calciumkanalblocker vom Typ der Dihydropyridine, in einer Dosierung von 10 mg pro Tablette, erhältlich. Durch die Erweiterung afferenter wie auch efferenter Arteriolen hat Manidipin einen positiven Einfluss auf die Nierendurchblutung, was den Einsatz in der Therapie nierengeschädigter Hypertoniker sinnvoll erscheinen lässt.

Die Hypertonie zählt zu einer der häufigsten Erkrankungen der Industrienationen. Ungefähr die Hälfte aller über 65-Jährigen zeigt Blutdruckwerte, die die von der WHO/ISH-Leitlinie als Norm ($< 130/85$ mmHg) definierten Werte übersteigen. Des Weiteren ist nur die Hälfte aller Hypertoniker erfasst, davon werden wiederum nur 50% behandelt. Da ein direkter Zusammenhang zwischen einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos besteht¹, ist die Pharmakotherapie der Hypertonie essentiell.

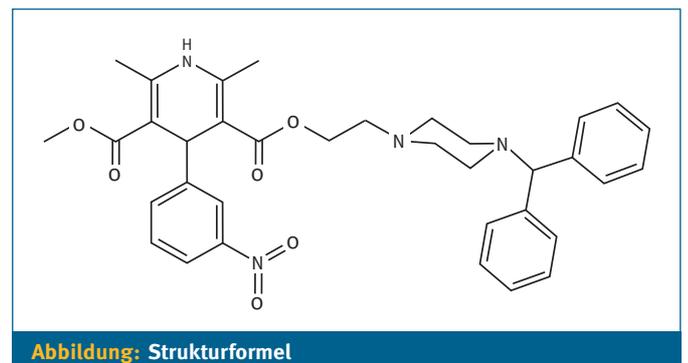
Als first-line-Therapeutika zur Behandlung der Hypertonie gelten 5 Substanzklassen: Diuretika vom Thiazid-Typ, β -Blocker, ACE-Inhibitoren, AT₁-Rezeptor-Antagonisten sowie lang wirksame Calciumkanalblocker.

Bis vor einiger Zeit war die niedrig dosierte Monotherapie einer der o.g. Substanzen Goldstandard für die Initialtherapie der Hypertonie. Seit der 2002 veröffentlichten ALLHAT-Studie² gilt die initial niedrig dosierte Kombinationstherapie der Monotherapie als überlegen. Die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. empfiehlt (Stand 11/2003) als Initialtherapie eine Kombination aus niedrig dosiertem Diuretikum mit ACE-Inhibitor oder Diuretikum mit β -Blocker oder die Monotherapie mit einem der first-line-Antihypertonika. Da eine Monotherapie nicht immer zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führt, empfiehlt sich nach einer Kombination von 2 Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und deren anschließender Dosissteigerung der Wechsel zu anderen Substanzklassen und schließlich eine 3er-Kombination. Laut ALLHAT sollte bei allen Kombinationen ein Diuretikum, meist Thiazid, als Kombinationspartner gewählt werden. Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ werden in Kombination mit β -Blockern sowie in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika eingesetzt.

Da die verschiedenen Substanzklassen auf unterschiedliche Art den Blutdruck senken, werden sie im Rahmen einer Differenzialtherapie mit unterschiedlichen Schwerpunkten eingesetzt. Im Hinblick auf das Alter des Patienten werden bei älteren Patienten vermehrt Diuretika und Calciumkanalblocker, bei jüngeren β -Blocker, ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt. Bei Niereninsuffizienz werden Schleifendiuretika, ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-

Antagonisten bevorzugt. Calciumkanalblocker werden im Zusammenhang mit Diabetes mellitus verwendet.

Unabhängig von der Differenzialtherapie werden niedrig dosierte Thiazide und β -Blocker als Mittel der ersten Wahl betrachtet, da für sie eine Senkung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität belegt ist. Neuere Substanzen wie ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker gelten dagegen, obwohl ihre Gleichwertigkeit im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt wurde³, aufgrund fehlender Langzeitstudien und erhöhter Kosten nicht zu den Mitteln der ersten Wahl. Aus der Substanzklasse der Calciumkanalblocker werden hauptsächlich Dihydropyridine mit langsamem Wirkungseintritt und langer Wirkdauer, wie z.B. Amlodipin, eingesetzt. Manidipin gehört ebenfalls zu diesen Substanzen.



Wirkungsmechanismus

Manidipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ der 3. Generation. Dihydropyridine haben eine dilatierende Wirkung auf glatte Muskelzellen von Arterien, einschließlich der Koronararterien. Durch Blockade von spannungsabhängigen Calciumkanälen hemmen sie den Einstrom von Calcium, welches für die Kontraktion der Muskelzelle verantwortlich ist. Alle Dihydropyridine hemmen den L-Typ-Calciumkanal, der sich hauptsächlich auf der Zellmembran von Muskelzellen befindet und somit die Kontraktion des Herzmuskels steuert. L-Typ-Calciumkanäle haben eine hohe Einzelkanalleitfähigkeit und bleiben auch bei einem Membranpotential größer als -40 mV noch weitgehend geöffnet. Manidipin hemmt im Gegensatz zu den anderen auf dem Markt befindlichen Calciumkanalblockern außer dem L-Typ zusätzlich den T-Typ der spannungsabhängigen Calciumkanäle⁴. Diese besitzen eine geringe Einzelkanalleitfähigkeit und werden bei niedrigerem Membranpotential aktiviert. Sie steuern den Calciumeinstrom in Neuronen und im Herzen. Manidipin hat durch seine Gefäßselektivität wie alle Dihydropyridine keine Wirkung auf die Herzfrequenz und die Herzleistung. Die Senkung des arteriellen Blutdrucks wird über eine Senkung des peripheren Widerstandes erreicht. Diese Gefäßselektivität spiegelt sich ebenfalls in der Wirkung auf die Niere wider. Im Gegensatz zu

den übrigen Dihydropyridinen erweitert Manidipin sowohl die afferenten als auch die efferenten Arteriolen im Glomerulum, was zu einem Anstieg der Nierendurchblutung führt. Die Wirkung auf efferente Arteriolen scheint durch die Blockade der spannungsabhängigen T-Typ-Calciumkanäle vermittelt zu werden⁴. Eine weitere positive Wirkung auf die Niere wird durch die leicht diuretischen Eigenschaften aufgrund der Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser vermittelt. In vitro-Untersuchungen zeigten eine Hemmung der mitogenen mesangioproliferativen Zellreaktion (die Konzentration an Endothelin-1 sinkt), welche die Basis für Nieren- und Gefäßschäden bei Hypertonie darstellen kann⁵. Manidipin hat keine Auswirkungen auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel bei Diabetikern.

Manidipin gehört zu den lang wirksamen Calciumkanalblockern, deren Wirkungseintritt langsam ist. Dadurch ist die sympathische Gegenregulation deutlich vermindert gegenüber den schnell wirksamen Substanzen wie Nifedipin. Plasmaspitzenpiegel werden nach 2 – 3,5 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4–8 Stunden. Im Vergleich dazu beträgt die Eliminationshalbwertszeit des lang wirksamen Amlodipins 35 – 50 Stunden. Die einmalige Gabe von Manidipin weist aber ebenfalls eine blutdrucksenkende Wirkung von 24 Stunden auf, was auf die hohe Lipophilie der Substanz und die dadurch bedingte Anreicherung im tiefen Kompartiment zurückzuführen ist. Trotzdem werden nach Mehrfachanwendung keine Akkumulationen beobachtet. Manidipin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und nur zu einem geringen Teil (31%) über die Niere eliminiert, was eine Dosisanpassung bei leichter Einschränkung der Leberfunktion und Kontraindikation bei mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung beinhaltet.

Therapeutische Anwendung

Manidipin senkte im Vergleich zu Amlodipin in einer 48-wöchigen Studie in einer täglichen Dosis von 10 mg den Blutdruck in gleichem Maße⁶. Es wurde in dieser Studie besser vertragen als Amlodipin und führte zu einer größeren Steigerung der subjektiv empfundenen Lebensqualität. Bei älteren Patienten konnte mit einer 3 Jahre andauernden Studie die signifikante Senkung des arteriellen Blutdrucks gegenüber Placebo gezeigt werden⁷. In der gleichen Studie zeigte sich eine geringere Häufigkeit von Knöchelödemen im Vergleich zu anderen Calciumkanalblockern. Das Nebenwirkungsprofil ist weitestgehend mit dem der übrigen Dihydropyridine vergleichbar. Aufgrund von Studienergebnissen bezüglich der Nierenfunktion und des fehlenden Einflusses auf den Glucosestoffwechsel⁸ stellt Manidipin eine weitere Therapieoption in der Behandlung der Hypertonie bei Diabetikern mit und ohne nephrologische Schäden dar.

Therapeutische Risiken

Manidipin wird wahrscheinlich über das Cytochrom-P450_{3A4} metabolisiert. Da keine in vivo-Daten zu Wechselwirkungen mit CYP-3A4-Induktoren bzw. -Inhibitoren vorliegen, ist die Kombination mit diesen Substanzen kontraindiziert. In vitro-Untersuchungen zeigten ein inhibitorisches Potential von Manidipin auf das Cytochrom P450, was sich aber noch nicht als klinisch relevant gezeigt hat.

Bis 1998 befand sich ein weiteres Dihydropyridin, welches ebenfalls die T-Typ-Calciumkanäle blockierte, auf dem Markt. Es wurde aber wegen unvorhersehbarer Medikamenteninteraktion am CYP-450-System vom Markt genommen. Die neu zugelassene Substanz Manidipin ist nur unter dem Zusatz der strengen Kontraindikation der Kombination mit CYP-450-Induktoren und -Hemmern zugelassen. In vivo-Daten aus Studien dieses Risiko betreffend gibt es nicht. Manidipin weist eine Strukturähnlichkeit zu einem älteren, wenig spezifischen Calciumkanalblocker und unselektivem H₁-Antihistaminikum, dem Cinnarizin, auf⁹. Dieses zeigt als unerwünschte Wirkungen Depressionen und parkinsonähnliche Beschwerden, die im Tier-

versuch auch bei Manidipin auftraten. Ob sich diese Wirkungen in der üblichen Dosierung beim Menschen ebenfalls zeigen, ist noch nicht bekannt.

Fazit

Manidipin ist keine wesentliche Neuerung auf dem Arzneimittelmarkt. Es gehört wie Amlodipin und Felodipin zu den, aufgrund ihrer langen Wirkdauer besser verträglichen Calciumkanalblockern. Die positiven Wirkungen auf die Niere erlauben den Einsatz von Manidipin in der Therapie von Hypertonikern mit leichten Nierenschäden. Jedoch sind ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten in diesem Zusammenhang weiterhin Mittel. Da jedoch die Mehrheit der Hypertoniker mit Nierenschäden ebenfalls eine Kombinationstherapie benötigt, stellt Manidipin als second-line-Therapeutikum eine weitere Therapieoption dar. Das unvorhersehbare Potential an unerwünschten Wirkungen und Interaktionen sowie die fehlenden Langzeitstudien machen Manidipin bislang zu einem Antihypertonikum der 2. Wahl bzw. zur Option in der Differenzialtherapie.

Lebenslauf

Frau Andrea Marzoll, 1979 in Essen geboren. Schulabschluss 1998 in Essen. Pharmaziestudium 1998 – 2002 in Düsseldorf. Praktisches Jahr in Essen und Düsseldorf. Seit 2003 Promotion unter der Leitung von Prof. J.W. Fischer am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universität Düsseldorf. Ab Februar 2004 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.



Literatur

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Ozilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7;335(8693):827-38. Review.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64.
- Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T. Role of action of calcium antagonists on efferent arterioles - with special references to glomerular hypertension. *AM J Nephrol*. 2003 Jul-Aug;23(4):229-44. Epub 2003 Jul 01.
- Hirakata H, Iino K, Ishida I, Kashiwagi M, Yoshinari M, Okuda S, Fujita S, Fujishima M. Effects of a new calcium antagonist, manidipine, on renal hemodynamics and the vasoactive humoral factors in patients with diabetes mellitus. *Blood Press Suppl*. 1992;3:124-9.
- Zanchetti A, Omboni S, La Commare P, De Cesaris R, Palatini P. Efficacy, tolerability, and impact on quality of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Oct;38(4):642-50.
- Tikhonoff V, Mazza A, Casiglia E, Pessina AC. Role of manidipine in the management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004 Nov;2(6):815-27.
- Mancia G, Omboni S, Agabiti-Rosei E, Casati R, Fogari R, Leonetti G, Montemurro G, Nami R, Pessina AC, Pirelli A, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Jun;35(6):926-31.
- Haraguchi K, Ito K, Sawada Y, Iga T. Catalepsy induced by manidipine, a calcium channel blocker, in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1996 Apr;48(4):429-32.
- Fachinformation „Manyper“ 2004.