

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

GASSER R, KLEIN W, KÖPPEL H
*Kalziumantagonisten der dritten Generation in der Behandlung der
Hypertonie: Lercanidipin*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;
3 (4), 34-43*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

KALZIUMANTAGONISTEN DER DRITTEN GENERATION IN DER BEHANDLUNG DER HYPERTONIE: LERCANIDIPIN

ZUSAMMENFASSUNG

Die deutliche Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle durch eine ausgewogene antihypertensive Therapie ist in letzter Zeit durch mehrere große Endpunktstudien dokumentiert worden. In diesen Untersuchungen wurde auch gezeigt, daß Kalziumantagonisten hier eine wesentliche Rolle spielen. Die inzwischen weitgehend verstummte Debatte über Nebenwirkungen und Sicherheitsprobleme mit Kalziumantagonisten konnte der Verbreitung dieser Substanzklasse als Antihypertensiva keinen Abbruch tun. Neuere Entwicklungen, insbesondere die der zweiten Generation von Kalziumantagonisten, haben vor allem Selektivität und Effektivität der einzelnen neuen Substanzen betroffen. Für die dritte Generation von Kalziumantagonisten wird vor allem auf eine lange Wirkungsdauer bzw. eine langsame Anflutung und auf konstante Spiegel Rücksicht genommen. Lercanidipin ist die letzte bedeutende Entwicklung auf diesem Sektor. Bei Kalziumantagonisten der dritten Generation vereint Lercanidipin praktisch alle wünschenswerten Effekte dieser Substanzklassen. Gekennzeichnet durch eine hohe Lipophilie und eine lange Wirkungsdauer werden kardiovaskuläre Nebenwirkungen praktisch vollständig vermieden und eine Einzeldosierung ermöglicht, was zu einer besseren Compliance bei Patienten führt. Die einzigartigen chemischen Eigenschaften, insbesondere die hohe Lipophilie, ermöglichen eine konstante Wirkungsentfaltung auch bei schwankenden Plasmakonzentrationen, da die Wirkungsentfaltung von

der lipophilen Rezeptorseite bzw. von der lipophilen Membran aus erfolgt. Erwähnenswert ist auch die hohe Ansprechrate der Patienten, welche zwischen 70 und 90 % liegt. Ideal dosiert wird Lercanidipin mit 10 bis 20 mg pro Tag. Nebenwirkungen sind selten, auch ältere Patienten profitieren von diesem Medikament. Tausende Patienten wurden bis jetzt in Europa mit Lercanidipin behandelt. Nebenwirkungen, die vor allem unter den Dihydropyridinen der ersten Generation beobachtet wurden, wie Reflextachykardie, Induktion von Angina pectoris, Beinödeme etc., sind unter Lercanidipin praktisch nicht vorhanden.

EINLEITUNG

Der medizinische Fortschritt in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ist dadurch gekennzeichnet, daß sich die kardiovaskuläre Mortalität in den industrialisierten Ländern konstant verminderte [1]. Nicht zuletzt hat eine bessere Kontrolle des Blutdruckes bei den Patienten zu dieser Mortalitätsverringerung beigetragen. Vergleicht man in den USA die späten 70er mit den frühen 90er Jahren, hat sich für letztere eine dreifach bessere Blutdruckkontrolle ergeben. Dennoch muß festgehalten werden, daß immer noch mehr als 70 % der hypertensiven Patienten keine ausreichende Behandlung erfahren. Dies mündet dann in Endorganschäden, wie z. B. in Schlaganfällen, koronarer Herzkrankheit, Herzversagen, Nierenerkrankungen, und kann sogar bis zu Erblindung und Demenz führen [2]. Gegenwärtig stehen wir einer

„zweiten epidemischen Welle“ kardiovaskulärer Erkrankungen gegenüber, welche über die Länder der Dritten Welt sowie die ehemaligen Sozialistischen Republiken hereinbricht. Es ist zu erwarten, daß sowohl die Morbidität als auch die Mortalität als Folge koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskulärer Erkrankungen in diesen Ländern deutlich ansteigen und im Jahr 2020 die Zahl der vergleichbaren Todesfälle in den Industrienationen von der Dritten Welt überrundet werden. Umso mehr muß das Bemühen im Vordergrund stehen, dieser Entwicklung entgegenzuwirken und eine vernünftige antihypertensive Therapie möglichst vielen Menschen zukommen zu lassen [3].

WIRKUNGEN DES HOCHDRUCKES AUF DAS KARDIOVASKULÄRE RISIKO

1. Koronare Herzkrankheit

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und koronarer Herzkrankheit bzw. deren Manifestationen als Myokardinfarkt und koronarem Herztod [4]. Auch die Höhe des Blutdruckes korreliert mit der Zahl der koronaren Ereignisse. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen kardiovaskulären Endpunkten (Myokardinfarkt etc.) und den Blutdruckwerten der Patienten. Die Reinfarkt- und Reinsultrate korreliert mit den Blutdruckwerten.

2. Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steht direkt proportional

zu den Blutdruckwerten eines Patienten [4, 5]. Einerseits läßt die Erhöhung des diastolischen Blutdruckes um wenige Millimeter Hg das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steigen, andererseits kann eine Senkung des diastolischen Blutdruckes um nur 5 mmHg eine 35- bis 40%ige Verringerung des Schlaganfallrisikos bewirken [6]. Blutdruckwerte korrelieren nicht nur mit zerebralen Infarkten, sondern auch mit hämorrhagischen Insulten und Demenz [5].

3. Auswirkungen erhöhter Blutdruckwerte auf andere Organe

Sowohl Linksherzinsuffizienz als auch Nierenerkrankungen korrelieren direkt mit einem erhöhten Blutdruck, insbesondere die linksventrikuläre Hypertrophie, welche einen eigenen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. So wird gezeigt, daß die Senkung des diastolischen Blutdruckes um nur 5 mmHg das Risiko, eine terminale Nierenerkrankung zu erleiden, um 25 % senken kann [7].

4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Hypertonie

Die Vergesellschaftung von Hypertonie mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren bedingt bereits bei milder Hypertonie ein sprunghaftes Ansteigen der kardiovaskulären Ereignisse. Wir möchten hier folgende Risikofaktoren kurz anführen, welche eine besonders ungünstige Entwicklung auch bei leichter Hypertonie mit sich bringen können: vorbestehende Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie, aktives und passives Rauchen, Übergewicht, Hyperfibrinogenämie, aber

auch niedriger sozialer Status, ethnische Faktoren, Blutgruppen, LDL-Partikelgröße, Apolipoproteine, Plasmaproteinspiegel, Homozystein- und Harnsäurespiegel im Blut, gewisse Genpolymorphismen, begleitende Infektionen (insbesondere *Helicobacter pylori*, Chlamydien etc.), aber auch psychologische Faktoren bzw. Persönlichkeitsstruktur etc. spielen alle eine Rolle für Verlauf und Prognose koronarer Herzkrankheit. In anderen Worten: Bestehen bei einem Patienten solche koronare Risikofaktoren, ist es besonders wichtig, auch eine milde Hypertonie zu behandeln, da Hypertonie präexistente Risikofaktoren aggravieren kann. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hat uns in diesem Zusammenhang gelehrt, daß es – schaut man auf die harten Endpunkte – bei Typ II-Diabetikern wichtiger ist, die Hypertonie zu behandeln, als den Diabetes [8]. Eine interessante Beobachtung wurde in der Syst-Eur-Studie gemacht, in der sich gezeigt hat, daß tatsächlich die Häufigkeit und Schwere der Demenz mit dem Blutdruck korreliert, und daß eine adäquate Blutdruckkontrolle Schwere und Häufigkeit der Demenz reduzieren kann [9]. Aus den oben genannten Zusammenhängen wird klar, daß es sich bei der Behandlung der Hypertonie um eine wesentliche Aufgabe der internistischen Tätigkeit handelt.

MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER HYPERTONIE

Prinzipiell kennen wir sechs Stoffklassen, die sich zur Behandlung der Hypertonie eignen. Es sind dies Diuretika, Beta-Blocker, Kal-

ziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT II-Rezeptor-Blocker und Alpha-Blocker. Vergleichende Endpunktstudien bei einzelnen Substanzklassen, die zur Senkung des erhöhten Blutdruckes verwendet werden, gibt es kaum, allerdings sehr wohl große Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzklassen [10]. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen zeigen weiters Unterschiede zwischen den einzelnen Klassen in ihrem Effekt auf Morbidität und Mortalität. Natürlich sind mehr Daten über die älteren Substanzen, wie z. B. die Diuretika, Beta-Blocker und Kalziumantagonisten, vorhanden, während weniger Daten über neuere Substanzen, insbesondere AT II-Rezeptor-Blocker und neuere Alpha-Blocker, vorliegen.

Kalziumantagonisten in der antihypertensiven Therapie

In diesem Zusammenhang möchten wir mit einem Zitat aus den Richtlinien der WHO-International Society of Hypertension zur Behandlung der Hypertonie aus dem Jahr 1999 beginnen [10]: „Alle Untergruppen von Kalziumantagonisten sind effektiv in der antihypertensiven Therapie und werden gut vertragen.“ In denselben Richtlinien wird vorgeschlagen, langwirksame Kalziumantagonisten gegenüber kurzwirksamen mit schnellem Wirkungseintritt in der Behandlung der Hypertonie zu bevorzugen. Letztere sollten überhaupt vermieden werden. Vor allem ältere und farbige Patienten profitieren von langwirksamen Kalziumantagonisten laut umfassenden Untersuchungen. Frühere Untersuchungen haben Kalziumantagonisten, welche zur antihypertensiven

Therapie verwendet wurden, ein ungünstiges Zeugnis ausgestellt [11–14]. Allerdings haben rezente große Untersuchungen, wie z. B. Syst-Eur [9], STONE [15] und andere, zeigen können, daß Mortalität und Morbidität unter kalziumantagonistische antihypertensiver Therapie zurückgehen.

LERCANIDIPIN – DIHYDRO- PYRIDIN DER DRITTEN GENERA- TION MIT LANGER WIRKDAUER UND HOHER LIPOPHILIE

Während früher das Hauptaugenmerk der wissenschaftlichen Forschung auf der Suche nach neuen Indikationen für Kalziumantagonisten lag, ist es heute vor allem die Suche nach neuen Designs innerhalb dieser Substanzklasse in Richtung Pharmakokinetik und Aktivität [16]. Vor allem werden von den Herstellern neuer Dihydropyridine Eigenschaften wie verlängerte Wirkdauer, weniger Nebenwirkungen, Einzeldosierung mit verbesserter Compliance, geringere negativ inotrope oder chronotrope Wirkung gesucht. Bereits die zweite Generation der Kalziumantagonisten hat dieses Problem in Angriff genommen, allerdings mit unterschiedlichem Erfolg. Medikamente wie Nitrendipin [17] und Amlodipin [18] waren die ersten Vertreter dieser Linie, die erfolgreich waren, während Mibefradil [19] oder Isradipin (MIDAS-Studie [20]) kein so günstiges Ergebnis aufweisen konnten. Erst die dritte Generation von Dihydropyridinen hat diese Substanzklasse um eine weitere Eigenschaft erweitert: hohe Lipophilie. Lercanidipin, derzeit das einzige Medikament dieser

Gruppe, das in Österreich erhältlich ist, hat alle diese Eigenschaften. Als Folge dieses lipophilen Charakters wird die Substanz relativ rasch in die lipophile Zellmembran aufgenommen und eingebaut. Dort interagieren die in der lipophilen Zellmembran akkumulierenden Dihydropyridin-Moleküle mit dem L-Typ-Kalziumkanal, der ebenfalls in dieser Doppellipidschicht der Zellmembran gelegen ist. Dadurch bedingt wird ein langsamer Wirkungseintritt, der einer langen Wirkungs-dauer gegenübersteht. Akute kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Reflextachykardien fehlen somit praktisch vollständig, und das sanfte Einsetzen der antihypertensiven Wirkung erlaubt eine hervorragende Therapiekontrolle. Man kann von einem vasofunktionellen Tropismus im Wirkungsbereich des Gewebes sprechen, der sich aus der hohen Bindung bzw. Affinität des Moleküls zu seinem Wirkungsfeld ergibt [21].

CHEMISCHE STRUKTUR VON LERCANIDIPIN

Lercanidipin wird aus einer Gruppe von 4-Aryl-2,6-Dimethyl-1,4-Dihydropyridin-3,5-Dicarboxylsäuredialkylester mit verschiedenen lipophilen Aminoalkylgruppen in einer der beiden Estergruppen gewonnen [22, 23]. Die Ziele dieser Konstellation waren die Verlängerung der Wirkungs-dauer und die langsame Anflutung der Wirkung. Dazu wurden strukturelle Veränderungen der Arylgruppe bei der Position 4 des 1,4-Dihydropyridins und beim nichtbasischen Alkylester angefügt. Weiters wurden strukturelle

Variationen der Länge und Verzweigung der Alkylgruppe, welche die Aminogruppe an den Dihydropyridinkern bindet, angehängt. Das Vorliegen einer 3,3-Diphenylpropylmethylamino-2-Methyl-2-Propyl-Kette verbessert die lipophilen Eigenschaften und somit die Membranhafung dieser Substanz.

PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN VON LERCANIDIPIN

Kalziumantagonisten mit langer klinischer Halbwertszeit

Im letzten Vierteljahrhundert ist eine bemerkenswerte Zahl von kalziumantagonistisch wirksamen Dihydropyridinderivaten auf den Markt gekommen. Das erste langwirksame Dihydropyridin, Amlodipin, ein Dihydropyridin mit einer klinischen Halbwertszeit von 30–50 Stunden, war das erste, mit dem ich in den Laboratorien von Albrecht Fleckenstein in Freiburg gearbeitet habe [16, 24]. Damals schien mir die Anwendung eines Präparates mit einer so langen Halbwertszeit als eher ungünstig, vor allem beim Einsatz gegen Koronarspasmen oder im Einsatz als Therapeutikum gegen Angina pectoris. Die Situation hat sich allerdings geändert, und langwirksame Kalziumkanalblocker sind zum wichtigsten Brückenschlag in der Behandlung der systemischen Hypertonie geworden [25]. So sind Kalziumantagonisten mit langer Wirkungs-dauer heute jenen mit einer kurzen Wirkungs-dauer und raschen Anflutung punkto Morbidität und Mortalität überlegen. Die ausgefeiltesten Dihydropyridine dieser Art sind das Lacidipin und das

Lercanidipin [26]. Besondere molekulare Eigenschaften dieser Substanzen bilden die Basis einer langen Halbwertszeit (wie z. B. beim Amlodipin) oder der langen Wirkungsdauer, unabhängig von der Plasmakonzentration, über einen membrankinetischen Kontrollmechanismus, der aus der hohen Lipophilie des Präparates resultiert, wie z. B. bei Lercanidipin. Amlodipin weist eine geringere transmembranäre Transportrate auf als frühere DHP [27]. Während sich Amlodipin bei der Behandlung hypertensiver Patienten mit normaler Nierenfunktion als nützlich herausgestellt hat (es gibt keine umfassenden Endpunktstudien), kann im Gegensatz dazu seine Halbwertszeit bei Patienten mit Endorganstörung als Resultat langdauernder systemischer Hypertonie (insbesondere bei renaler Schädigung) auf über 60 Stunden und mehr verlängert sein. Dies kann zu einer Medikamentenakkumulation im Plasma führen – ein für Amlodipin bekannter Nachteil.

Die besondere Pharmakokinetik von Lercanidipin grenzt diese Substanz in ihrer Wirksamkeit deutlich von Amlodipin ab: Die Wirkung von Lercanidipin wird hauptsächlich vom Gewebezellkompartiment mittels eines Membrankinetik-Kontrollmechanismus gesteuert als durch die Verfügbarkeit im Plasma. Dies zeigt sich auch *in vitro*: Der graduelle Block des Kalziumeinstromes in die glatten Muskelzellen über die L-Typ-Kalziumkanäle führt zu einer langsamen, aber dauerhaften Vasorelaxation. *In vivo* wurde die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin in mehreren experimentellen Modellen getestet, z. B. im Goldblatt-Hypertonie-Modell

am Hund [28] sowie bei spontan hypertensiven Ratten [29]. Die Wirkung von Lercanidipin bei diesen Tieren nimmt graduell zu und hält über viele Stunden an. Rezeptorverdrängungsuntersuchungen an verschiedenen Membranpräparaten *in vitro* zeigten, daß Lercanidipin potenter ist als Nifedipin und Amlodipin [30, 31]. Die Affinität von Lercanidipin zum tritiummarkierten L-Typ-Kalziumkanal führte zu dieser graduell zunehmenden Blockade und zu einer Relaxation des Gefäßes. Darüber hinaus hemmt Lercanidipin schnell und dauerhaft die longitudinalen glatten Ileummuskelstreifen von Meerschweinchen, die mittels kaliumreicher Tyrodelösung vorkontrahiert waren [31]. Auch hemmt Lercanidipin selektiv den Kalziumeinstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle, jedoch nicht durch rezeptorgesteuerte Kalziumkanäle [30]. Der Anstieg kalziumantagonistischer Wirkung von Lercanidipin über eine Periode von 3 Stunden ist langsamer als bei jedem anderen bisher untersuchten DHP [30, 31]. Dieser zögernde Wirkungseintritt von Lercanidipin spielt eine wesentliche Rolle betreffend potentiell letaler Nebenwirkungen, wie sie bei anderen schnellwirksamen DHPs beobachtet wurden [13, 14].

Bei dauerkatheterisierten Hunden mit experimenteller renovaskulärer Hypertonie war Lercanidipin in der Lage, den diastolischen Blutdruck dosisabhängig ($ED_{25} = 0,9 \text{ mg/kg po.}$ [32]) zu senken. Bei denselben Tieren zeigte sich unter Langzeitapplikation eine anhaltende Senkung des diastolischen Blutdruckes, was darauf hinweist, daß es, im Gegensatz

z. B. zu Nitraten, zu keiner Toleranzentwicklung kommt.

Gradueller Wirkungseintritt und Selektivität

Lercanidipin wird im Gegensatz zu anderen DHPs durch einen besonderen, schrittweisen Wirkungseintritt und eine langanhaltende Wirkungsdauer, welche unabhängig von den Plasmaspiegeln ist, charakterisiert. Bei dauerkatheterisierten Tieren war die Zeitspanne bis zum maximalen Effekt von Lercanidipin wesentlich länger als von Nicardipin, Felodipin und Nitrendipin [32, 33]. Der antihypertensive Effekt hielt neun Stunden nach oraler Gabe von 3 mg/kg an. Sironi und Mitarbeiter [34] zeigten diesen langsamen Wirkungseintritt mittels intravenöser Gabe von Lercanidipin. Dabei zeigte sich ein Wirkungsmaximum, das 30mal später auftrat als bei Nitrendipin.

Diese *In-vivo*-Ergebnisse von Tierexperimenten bestätigten die zum Teil oben angeführten *In-vitro*-Daten [30, 31]. Überraschend war die Beobachtung bei Auswaschexperimenten, daß – selbst wenn Lercanidipin vollständig aus der Lösung ausgewaschen war – kein Effekt auf die Relaxierung der mit kaliumreicher Tyrodelösung vorkontrahierten Gefäßstreifen zu sehen war. Der Effekt von Lercanidipin hielt somit bis zu sechs Stunden nach Entfernung der Substanz aus der Nährlösung an. Dies liegt an der starken Bindung der Substanz an die lipophile Membran und die dortige Wirkungsentfaltung (verlängerte Speicherung in Membrankompartiment). Weiters wurde gezeigt, daß Lercanidipin den höchsten

Membranverteilungskoeffizienten von allen bekannten DHP hat. Weiters ist seine Freisetzung aus der Vesikelmembran sehr langsam, was ebenfalls zu einer hohen Verweildauer in der Phospholipiddoppelschicht führt [36].

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

Das einzigartige Profil von Lercanidipin ermöglicht es der Substanz, den systemischen Blutdruck über einen längeren Zeitraum bzw. über ein großes Zeitfenster zu kontrollieren. Die maximale Wirkungsentfaltung erfolgt 5 bis 7 Stunden nach Verabreichung [35]. Die Trough-to-peak-ratio ist mit über 0,8 für 10 mg Lercanidipin ausgesprochen hoch. Nach Korrektur gegen Placebo ist das Verhältnis noch höher und weist auf eine langsame Wirkungsanflutung bei Dosen zwischen 10 und 20 mg hin [37]. Bei älteren Patienten war die Trough-to-peak-ratio mit 0,77 mg etwas niedriger [38]. Von Testa und Mitarbeitern [35] wurde berichtet, daß eine niedrige Dosis von 5 mg selbst für die Behandlung moderater Formen der Hypertonie nicht ausreicht. Weiters wurden Dosen von 10, 20 und 30 mg in verschiedenen randomisierten, doppelblinden Studien [35] als Einzeldosen oder als Einmaldosierung pro Tag getestet.

ANSPRECHRATE

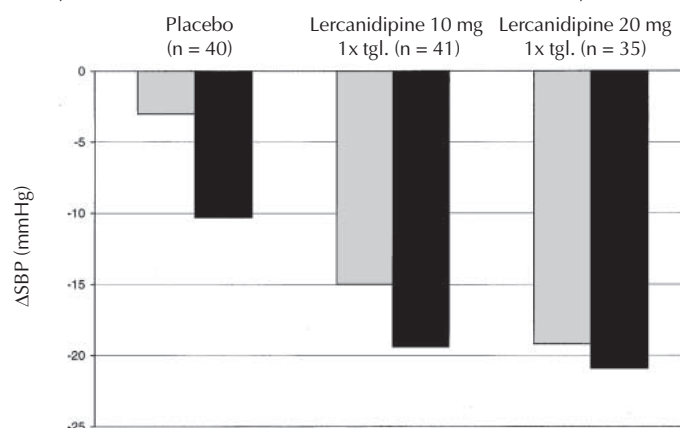
Die Rate von Patienten, welche auf Lercanidipin ansprechen, liegt zwischen 66 und 90 % in einem Dosisbereich von 10 mg/d bis zu

20 mg/d [37]. In weiteren 8 verschiedenen placebokontrollierten Studien zeigt das Medikament eine übereinstimmende Ansprechrate von über 60 % [35]. In einer solchen Studie mit 132 Patienten wurde ein Dosisvergleich zwischen 10 und 20 mg als Einmaldosierung pro Tag durchgeführt. In beiden Dosierungen kam es zu einer guten Wirkungsentfaltung. Die Verträglichkeit war exzellent und die Nebenwirkungen minimal [37] (Abb. 1). Diese Untersuchung dauerte 4 Wochen. Die beobachteten Veränderungen der Herzfrequenz waren vernachlässigbar. Daraus schlossen die Autoren, daß eine 10 mg 1x1 Dosierung pro Tag keine Reflextachykardie hervorruft und ein Nebenwirkungsprofil aufweist, das sich nicht signifikant von jenem von Placebo unterscheidet.

In einer weitere Studie [39] wurden Lercanidipin, Atenolol und eine Kombination von Lercanidipin und Atenolol bei 217 Patienten mit milder Hypertonie verglichen. Es konnte gezeigt werden, daß Lercanidipin den systolischen und diastolischen Blut-

druck um 12 mmHg bzw. 10 mmHg senkte, Atenolol um 12 mmHg bzw. 15 mmHg. In einem Zeitraum von 4 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Atenolol und Lercanidipin bezüglich des Einflusses auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Dosierung wurde bei Lercanidipin von 10 mg auf 20 mg hochtitriert, bei Atenolol von 50 mg auf 100 mg, und die Ansprechrate lag zwischen 80 und 90 %. Interessanterweise zeigte sich bei der Kombination von Atenolol und Lercanidipin bei den Non-Respondern auch nach 8 Wochen nur eine bescheidene Steigerung des Gesamtanteiles an Respondern. In anderen Worten: Sprechen Patienten nicht auf eines der Präparate an, sprechen sie auch nicht auf die Kombination an. Bei Lercanidipin zeigten sich keine signifikanten Herzfrequenzveränderungen. In derselben Studie wurde auch die Effektivität der täglichen Einmalgabe von Lercanidipin untersucht, indem die Blutdruckwerte nach 24 Stunden bzw. 4 Stunden nach der letzten Verabreichung verglichen wurden. Es

Abbildung 1: Mittlere Abnahme des systolischen Blutdruckes (SBP) nach 4 Wochen Behandlung bei 132 Patienten (grau = 24 ± 2 Stunden nach der Einnahme, schwarz = 4–5 Stunden nach der Einnahme; frei nach [37]).



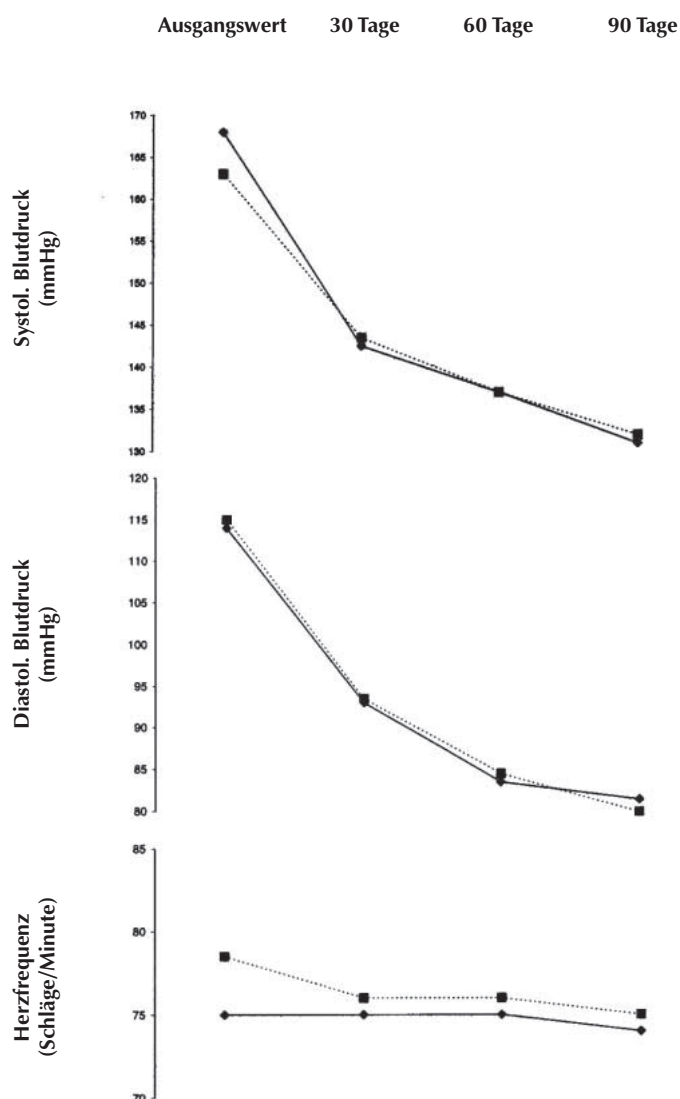
zeigte sich kaum ein Unterschied, was auf die lange Dauer der antihypertensiven Wirkung von Lercanidipin hinweist. In ähnlicher Weise verglich Policicchio [40] die Effektivität und Verträglichkeit von Lercanidipin an Patienten mit einem Slow-release-Nifedipin in einer dreiwöchigen Placebo Run-in-Studie. 130 Patienten erhielten randomisiert entweder 10 mg Lercanidipin oder 20 mg Slow-release-Nifedipin zweimal täglich über 4 Wochen. Die Verdoppelung der Dosis und der Zusatz von 12,5 mg Hydrochlorothiazid waren bei Non-Respondern und bei Patienten mit über 90 mmHg diastolischem Blutdruck möglich. Beide Substanzen zeigten in dieser Studie eine signifikante Blutdrucksenkung bei Patienten mit leichter Hypertonie. Weiters wurde gezeigt, daß die Wirksamkeit von 10 mg Lercanidipin vergleichbar ist mit der von 20 mg Slow-release-Nifedipin. Die Kombination mit Hydrochlorothiazid steigerte die Wirksamkeit beider Medikamente in vergleichbarer Weise. Am Ende der Behandlungsperiode waren die Blutdrücke der meisten Patienten normalisiert. Weiters wurde gezeigt, daß eine Einzeldosis von Lercanidipin pro Tag so wirksam ist, wie die zweimalige Gabe eines Slow-release-Nifedipins, was auf einen wichtigen Vorteil des Medikamentes – Einzeldosis mit verbesserter Compliance – hinweist.

Weitere placebokontrollierte Studien zeigten, daß 10 mg und 20 mg Lercanidipin als Einzeldosis wirksamer waren als Placebo. Im Vergleich wurden auch Nitrendipin und Amlodipin untersucht [35]. Barbagallo und Mitarbeiter [41] zeigten, daß 10 mg Lercani-

dipin bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hypertonie als Einzeldosis den Blutdruck wirksam senken kann, im Vergleich zu 50 mg Captopril, welches einen ähnlichen Effekt nur in zwei geteilten Dosen bewirkt. Lercanidipin war hier ebenso

wirksam wie eine zweimalige Gabe von Captopril bezogen auf den Anteil der ansprechenden Patienten und auf die Senkung des Blutdruckes in mmHg. Die Verträglichkeit war vergleichbar. Keines der beiden Medikamente veränderte die Herzfrequenz

Abbildung 2: Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen sowie Herzfrequenz, Ausgangswerte und Werte nach 30, 60 und 90 Tagen Behandlung mit Lercanidipin 20–40 mg einmal (n = 16; ◆) oder zweimal täglich (n = 20; ■), frei nach [46]



signifikant. Weiters zeigte sich auch eine sehr niedrige Inzidenz von Nebenwirkungen. Ninci und Mitarbeiter [42] zeigten in einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multicenter-Studie an älteren Patienten (60–85 Jahre), daß Lercanidipin in einer Einzeldosis von 10, 20 oder 30 mg eine 24 Stunden anhaltende Wirkung hatte und gut vertragen wurde. Die Trough-to-peak-ratio bezogen auf den diastolischen Blutdruck betrug 0,77 und war somit eine der höchsten bei Kalziumantagonisten beobachteten [43]. Dies reflektiert eine balancierte und dauerhafte anti-hypertensive Wirkung [44].

In einer speziell auf ältere Patienten zugeschnittenen Studie erwies sich Lercanidipin ebenfalls als besonders günstig und hoch wirksam. In dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie bewirkte Lercanidipin eine Senkung des systolischen Blutdruckes um $172,6 \pm 5,6$ mmHg auf $140,2 \pm 8,7$ mmHg [45].

Lercanidipin wurde auch für die Behandlung schwerer Hypertonie getestet. Mehrere Studien widmeten sich dem Thema, und Dosen von 20 mg wurden verwendet. 50 Patienten mit schwerer Hypertonie (diastolisch über 110 mmHg) erhielten Lercanidipin ein- oder zweimal täglich mit einer Steigerung bis zu 40 mg. Aus ethischen Gründen gab es keine Placebogruppe. Die Patienten wurden über 90 Tage behandelt und in Follow-up-Besuchen alle fünf Tage der Blutdruck gemessen. Lercanidipin führte bei einmaliger oder zweimaliger Verabreichung pro Tag innerhalb von 60 Tagen

zu einer signifikanten Senkung des diastolischen Blutdruckes (Abb. 2). Die Wirksamkeit wurde durch eine hohe Ansprechrates von über 90 % belegt. Die Autoren zeigten, daß die tägliche Einzelmengabe auch bei Patienten mit schwerer Hypertonie gut wirksam und verträglich ist, sowohl vom Gesichtspunkt der Patientencompliance als auch vom Gesichtspunkt einer meßbaren Blutdrucksenkung [46]. In einer anderen kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie an 80 Patienten mit unkontrollierbarer schwerer Hypertonie wurde Lercanidipin über 12 Wochen in Dosen zwischen 10 und 30 mg pro Tag gegeben und mit Nitrendipin (10 bis 30 mg einmal täglich als Retardform) zusammen mit einer vorbestehenden anti-hypertensiven Therapie verglichen. Lercanidipin senkte den diastolischen Blutdruck in vier Wochen um 13 mmHg, ähnlich wie Nitrendipin (12 mmHg). In dieser Studie zeigte Lercanidipin wesentlich weniger Nebenwirkungen als Nitrendipin [47]. An über 400 Patienten wurde Lercanidipin über eine längere Zeit getestet, nämlich über 12 Monate [48]. Es gab keine Toleranzentwicklung gegenüber Lercanidipin. Die antihypertensive Wirkung hielt bei den Patienten, die auf das Präparat ansprachen, während der gesamten Studiendauer über mehr als ein Jahr an. In derselben Studie wurde gezeigt, daß 10 mg als Einzeldosis eine gute Wahl darstellt. 48 von 355 Patienten, welche mit dieser Dosis behandelt wurden, benötigten eine Steigerung auf 30 mg pro Tag.

WEITERE GÜNSTIGE EFFEKTE VON LERCANIDIPIN

Myokardiale Protektion während Ischämie

Antagonisierung der vasokonstriktiven Wirkung von Endothelin-1: Rossoni und Mitarbeiter konnten zeigen, daß eine Infusion von Lercanidipin bei Ischämieexperimenten an isolierten Kaninchenherzen dosisabhängig eine zunehmende ischämisch bedingte Ruhespannung des Myokards hemmte und eine stufenweise Erholung der kardialen Kontraktilität bei normal bleibender Schrittmacheraktivität in der Reperusionsphase ermöglichte. Lercanidipin verschob auch den dosisabhängigen Effekt von Endothelin-1 auf den koronaren Perfusionsdruck. Weiters wurde die Hyperreagibilität der Koronararterien auf ET-1 (induziert durch N⁸-Monomethyl-L-Arginin) durch Lercanidipin deutlich reduziert [49]. Diese Daten weisen auf eine potentielle antiischämische Protektion durch Lercanidipin hin.

Effekte von Lercanidipin auf die mitochondriale Lipidperoxidation: Bernocchi und Mitarbeiter zeigten, daß Lercanidipin in den myokardialen Mitochondrien weißer Neuseelandkaninchen einen signifikanten Schutz gegen Fe²⁺-induzierte Lipidperoxidation ausübt. Weiters wurde die Fe²⁺-medierte mitochondriale Kalziumakkumulation verhindert [50].

Unerwartete Effekte von Lercanidipin

In einer Studie an hypertensiven Patienten mit nicht insulinpflich-

tigem Diabetes mellitus zeigte Lercanidipin einen leichten Abfall des Nüchternblutzuckerspiegels, des HbA1c und des Fructosamins, sowie eine verbesserte orale Glukosetoleranz [35]. Lercanidipin war auch wirksam bei der Induktion von Proliferation und Migration arterieller Gefäßmuskulzellen von Ratten [51]. Dies weist auf eine potentielle antiarteriosklerotische Wirkung von Lercanidipin hin.

KLINISCHE SICHERHEITSSTUDIEN

Bei Lercanidipin wurden kaum Nebenwirkungen, die auf der Vasodilatation beruhen, wie Knöchelödeme, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung oder Schwindel, berichtet. Daten aus doppelblinden, randomisierten Studien, in denen Lercanidipin mit anderen Kalziumkanalblockern, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Diuretika verglichen wurde, zeigten, daß Lercanidipin gleich viele oder weniger Nebenwirkungen hatte als die anderen Substanzen [47]. Die kardiovaskuläre Sicherheit wird vor allem durch die geringe Rate kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch den über 24 Stunden stabilen Blutdruck ohne Hypotension bei Nacht gewährt. Diese nächtlichen Hypotensionen lösen nicht selten koronare Ereignisse bzw. Schlaganfälle aus [52]. Insgesamt waren in den meisten Studien die Gesamtnebenwirkungen minimal und geringer als bei anderen antihypertensiven Medikamenten.

Literatur:

1. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialised countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41:155–68.

2. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the “rule of halves” still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213–20.

3. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. World Health Organisation, Geneva, 1996.

4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary disease. Part 1, prolonged differences in blood

pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.

5. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in Eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–7.

6. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 45,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.

7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.

8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.

9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.

10. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.

11. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik RJ. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061–5.

12. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493–7.

13. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in

mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.

14. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–5.

15. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.

16. Gasser R. Calcium antagonists: pharmacological agents in search of new clinical indications. *Angiology* 1990; 41: 36–41.

17. Goa KL, Sorkin EM. Nitrendipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1987; 33: 123–55.

18. Meredith PA, Elliott HL. Amlodipine: clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl A): S6–S8.

19. Triggler DJ. Pharmacologic and therapeutic differences among calcium channel antagonists: profile of mibefradil, a new calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Suppl 9A): 7–12.

20. Brohani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Rerris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–91.

21. Herbet L. Lipophilic design of dihydropyridine calcium channel blockers: enhanced membrane properties. 3rd European Meeting on Calcium Antagonists. Symposium Lipophilic dihydropyridines: a new generation of calcium channel blockers. Amsterdam, October 31, 1997 (Abstract).

22. Leonardi A, Nardi D, Pennini R, et al. New 1,4-dihydropyridines with antihypertensive activity. IX International Symposium on Medical Chemistry, Berlin, September 14–18, 1986.

23. Nardi D, Leonardi A, Cerri A, et al. Asymmetric N-(3,3-diphenylpropyl)aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acids with antihypertensive activity. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: A385.

24. Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein-Grun G. Amlodipine, a new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist with a particularly strong antihypertensive profile. *Am J Cardiol* 1989; 64: 211–341.

25. Abernethy DR, Gutkowaka J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 76–86.
26. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Pressure* 1998; 7 (Suppl 2): 10–17.
27. Mason RP, Campbell S, Wang S, Herbet LG. A comparison of bilayer location and binding for the charged 1,4-dihydropyridine Ca^{2+} channel antagonist amlodipine with uncharged drugs of this class in cardiac and model membranes. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 634–40.
28. Zimmerman BG. Peripheral neurogenic factors in acute and chronic alterations of arterial pressure. *Circ Res* 1983; 53: 121–30.
29. Ganten D. Role of animal models in hypertension research. *Hypertension* 1987; 9: 12–14.
30. Guarnieri L, Angelico P, Ibba M, et al. Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1996; 46: 15–24.
31. Leonardi A, Poggesi E, Taddei C, et al. In vitro calcium-antagonistic activity of lercanidipine and its enantiomers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 1): S10–S18.
32. Sironi G, Montagna E, Greto L, Bianchi G, Leonardi A, Testa R. Antihypertensive effects of lercanidipine in experimental hypertensive rats and dogs. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1996; 46: 145–52.
33. Sironi G, Colombo D, Greto L, Testa R, Leonardi A. Antihypertensive activity of lercanidipine and its enantiomers in animal models. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 1): S33–S40.
34. Sironi G, Montagna E, Greto L, Leonardi A, Testa R. Hemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1996; 46: 256–61.
35. Testa R, Leonardi A, Tajana A, Riscassi E, Magliocca R, Sartani A. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Rev* 1997; 15: 187–219.
36. Herbet LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action “A molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties”. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 1): S19–S24.
37. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in a double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S22–S26.
38. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S41–S45.
39. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S26–S30.
40. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S31–S35.
41. Barbagallo Sangiorgi G, Putignano E, Calcara L, Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S36–S39.
42. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S40–S44.
43. Meredith PA, Reid L. Differences between calcium antagonists: duration of action and trough to peak ratio. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 1): S21–S26.
44. Lipicky RS. Trough/peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8): S17–S19.
45. Barbagallo Sangiorgi G. A study of the efficacy and tolerability of Lercanidipine as sole treatment in elderly patients with isolated systolic hypertension. A multicenter double blind comparison with placebo. (Data on file)
46. Paterna S, Licata A, Arnone S, Cottone C, Corrao S, Licata G. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S51–S54.
47. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S55–S59.
48. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12 month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 2): S46–S50.
49. Rossoni G, Bernareggi M, De Gennaro Colonna V, Polvani G, Berti F. Lercanidipine protects the heart from low flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 1): S41–S47.
50. Bernocchi P, Ceconi C, Cargnoni A, Pedersini P, Boraso A, Curello S, Ferrari R. Effects of lercanidipine on Fe^{2+} -induced mitochondrial lipid peroxidation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 1): S63–S68.
51. Corsini A, Bonifatti M, Quarato P, et al. Effect of the new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 687–94.
52. Floras JS. Antihypertensive treatment, myocardial infarction and nocturnal myocardial ischaemia. *Lancet* 1988; 2: 994–6.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Robert Gasser,
Medizinische Universitätsklinik
Graz, A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 15

Nachdruck mit Genehmigung aus
JOURNAL OF CLINICAL & BASIC
CARDIOLOGY 1999; 2: 169–74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung