

## Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker

**Zusammenfassung: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker haben in den vergangenen Jahren eine erhebliche pharmakoökonomische Bedeutung erlangt. Es gibt jedoch bisher keinen fundierten Beleg dafür, daß sie alleine oder in Kombination mit ACE-Hemmern wirksamer sind als diese. In nahezu allen Studien zu den wichtigsten Indikationen der ACE-Hemmer haben sie sich als gleichwertig erwiesen. Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker sind besser verträglich als ACE-Hemmer; das gilt besonders für die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung der ACE-Hemmer: den Husten. In der besseren Verträglichkeit und in einer möglicherweise hieraus resultierenden besseren Medikamenten-Compliance der Patienten könnte ein Vorteil dieser Substanzgruppe liegen. Ob die theoretisch sinnvolle Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern auch klinisch Vorteile bringt, müssen mehrere laufende Studien erweisen.**

Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sind in der medikamentösen Therapie von arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz heute etabliert. Auch in der Therapie diabetischer und nicht-diabetischer Nephropathien sowie bei den meisten Gefäßerkrankungen haben sie eine große Bedeutung erlangt. Die Begeisterung für diese Substanzen geht teilweise soweit, daß einige Wissenschaftler glauben, eine jahrelange Einnahme von ACE-Hemmern könne auch den Alterungsprozeß des menschlichen Organismus aufhalten.

Auch ökonomisch sind die RAAS-Hemmstoffe ein großer Erfolg. In Deutschland entfallen bei den Indikationen Hochdruck und Herzinsuffizienz mittlerweile über 50% aller Verordnungen auf Hemmstoffe des RAAS und über 80% des Arzneimittelumsatzes in diesem Marktsegment werden mit diesen Substanzen erzielt (über 3 Mrd. DM/Jahr). Auch die Dynamik des Zuwachses ist beeindruckend: in jedem der vergangenen Jahre hat die Verordnungshäufigkeit der RAAS-Hemmstoffe um 10-20% zugenommen, und ein Ende dieser Expansion ist nicht in Sicht.

ACE-Hemmer sind vermutlich die am intensivsten untersuchte Substanzgruppe in der Medizin. Es gibt eine riesige Datenfülle, die belegt, daß ACE-Hemmer den Blutdruck, die Linksherzhypertrophie, die linksventrikuläre Funktion und die Proteinurie bei Diabetes und Niereninsuffizienz positiv beeinflussen. Darüber hinaus vermindern ACE-Hemmer die Sterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt. (s.a. AMB 1994, **28**, 25). Seit der ersten Zulassung von Captopril in den 80er Jahren sind 11 weitere ACE-Hemmer in Deutschland eingeführt worden. Kaum ein pharmazeutisches Unternehmen verzichtet heute auf ein Stück von diesem Kuchen.

Seit 1995 steht mit den Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (AT-II-RB) eine weitere Substanzklasse zur Verfügung, die in das RAAS eingreift. Trotz einiger theoretischer Vorteile konnte bislang keine

therapeutische Überlegenheit gegenüber den ACE-Hemmern nachgewiesen werden. Auf Grund ihrer Wirkweise sind bei den AT-II-RB die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) Husten und angioneurotisches Ödem seltener als bei den ACE-Hemmern. Folgerichtig werden die 2-3fach teureren AT-II-RB (s. Tab. 1) bei ACE-Hemmer-induziertem Husten als Reservemittel empfohlen. Mittlerweile sind aber AT-II-RB längst keine Reservemittel mehr, und ihre Bedeutung hat sowohl im Forschungs- als auch im Werbungsvolumen stark zugenommen. Die ständige Präsentation dieser Substanzen auf Kongressen, in Fachzeitschriften, Broschüren und bei Besuchen der Pharmareferenten hat sich in der Verordnungshäufigkeit und den aufgewendeten Arzneimittelkosten deutlich niedergeschlagen (s. Tab. 2). 1999 wurden innerhalb nur eines Jahres 122 Millionen Tagesdosen AT-II-RB mehr verordnet als im Vorjahr; das entspricht einem Plus von 55%. Die AT-II-RB gehören damit zu den kostenintensivsten neuen Arzneimitteln der vergangenen Jahre und belasten das Arzneimittelbudget in Deutschland mit mehreren hundert Millionen DM/Jahr.

Einer der Gründe für den hohen Forschungs- und Werbeaufwand bei den AT-II-RB und das sinkende Interesse der Industrie an den „guten alten“ ACE-Hemmern liegt sicherlich darin, daß der Patentschutz für einige ACE-Hemmer mittlerweile ausgelaufen ist und daher mit ihnen nicht mehr so viel Geld zu verdienen ist.

**Vergleich der Pharmakodynamik zwischen ACE-Hemmern und AT-II-RB:** ACE-Hemmer hemmen das Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE). Dadurch wird Angiotensin I (AT I) nicht in das wirksame Angiotensin II (AT II) umgewandelt und Bradykinin und weitere vasoaktive Substanzen nicht in inaktive Metabolite abgebaut. Der resultierende Mangel an AT II und der Überschuß an Bradykinin ist für die vasodilatierenden und natriuretischen Effekte und somit für die blutdrucksenkende Wirkung sowie für die Senkung der Vor- und Nachlast verantwortlich. Die Hemmung des ACE ist aber inkomplett, da auch andere Enzyme (z.B. Chymasen) in der Lage sind, AT I in AT II umzuwandeln.

AT-II-RB wirken peripherer im RAAS als ACE-Hemmer. Sie konkurrieren mit AT II um dessen Rezeptor, speziell um den Rezeptor AT1 (daher auch der Name AT1-Rezeptor-Antagonisten) in vielen Organen und Geweben. Es gibt noch einen AT2-Rezeptor und weitere Rezeptoren mit z.T. noch ungeklärten Funktionen. Die AT1- und AT2-Rezeptoren vermitteln, ähnlich dem Yin und Yang-Prinzip, teilweise gegensätzliche Wirkungen. Die für den Bluthochdruck und die Herzinsuffizienz wichtigsten Wirkungen werden über den AT1-Rezeptor vermittelt (s. Tab. 3).

AT-II-RB bieten gegenüber den ACE-Hemmern theoretisch einige Vorteile, die in den Werbebroschüren der Arzneimittelhersteller ausführlich hervorgehoben werden. So werden durch die Blockade des AT1-Rezeptors nicht nur dessen bei Hochdruck und Herzinsuffizienz unerwünschten Wirkungen (Yin) blockiert; AT II bindet in dieser Situation auch vermehrt an den AT2-Rezeptor und fördert damit seine günstigen Wirkungen (Yang).

Ein pharmakodynamischer Nachteil der AT-II-RB könnte darin liegen, daß – anders als bei den ACE-Hemmern – nicht vermehrt Bradykinin anfällt. Bradykinin hat aber durchaus zusätzliche erwünschte Effekte bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es wirkt z.B. über NO vasodilatierend (besonders in der Niere) und über tPA fibrinolytisch.

**Verträglichkeit von AT-II-RB und ACE-Hemmern:** ACE-Hemmer besitzen zwei charakteristische UAW: Reizhusten und angioneurotisches Ödem. Beide werden auf erhöhte Konzentrationen von Bradykinin und Substanz P zurückgeführt. Die Häufigkeit von Reizhusten unter ACE-Hemmern wird bei etwa 8-9% der in Studien untersuchten Patienten angegeben. Einige Autoren gehen sogar von einer Häufigkeit bis zu 20% aus (2). Diese Diskrepanz läßt sich dadurch erklären, daß die UAW Husten – wie im übrigen die meisten UAW – mit dem Lebensalter zunimmt. So klagten in der STOP-Hypertension-2-Studie, in der ältere Hypertoniker mit drei verschiedenen Antihypertensiva vergleichend behandelt wurden, sogar 30% der Patienten über Reizhusten unter ACE-Hemmern (3; s.a. AMB 1994, **28**, 81). Unter AT-II-RB ist Husten wesentlich seltener (2-3,5%); er liegt im Bereich von Plazebo (4). Dies wird darauf zurückgeführt, daß bei der Behandlung mit AT-II-RB Bradykinin nicht akkumuliert. Die noch laufende SPICE-Studie (23) soll die Verträglichkeit des AT-II-RB Candesartancilexetil bei Patienten klären, die auf einen ACE-Hemmer mit Husten reagieren.

Eine andere gefürchtete UAW von ACE-Hemmern, die vorwiegend bei Frauen auftritt, ist das angioneurotische Ödem mit einer Häufigkeit von 0,1-0,2% (2; s.a. AMB 1992, **26**, 95; 1993, **27**, 77; 1994, **28**, 25; 1996, **30**, 37). Da auch bei der Entstehung dieser mitunter lebensbedrohlichen Komplikation Bradykinin eine wichtige Rolle spielt, galten die AT-II-RB in den ersten Jahren als unverdächtig. Mittlerweile ist jedoch bekannt, daß auch unter diesen vermehrt angioneurotische Ödeme beobachtet werden (vgl. [AMB 1998, 32, 96a](#); [1999, 33, 24a](#)). Nach Herstellerangaben liegt die Inzidenz bei etwa 0,025%. Es wird daher empfohlen, AT-II-RB nicht bei Patienten mit einer entsprechenden Anamnese zu verordnen. Außer diesen beiden UAW sind ACE-Hemmer nicht wesentlich schlechter verträglich als AT-II-RB (s. Tab. 4).

**Wirksamkeit von AT-II-RB bei den wichtigsten Indikationen:** *Arterielle Hypertonie:* Im Experiment mit theoretisch äquipotenten Dosierungen ist die Blutdrucksenkung durch AT-II-RB etwas geringer als mit ACE-Hemmern (5). Dies wird darauf zurückgeführt, daß unter ACE-Hemmer-Therapie mehr vasodilatierendes Bradykinin anfällt. In einer Metaanalyse von 17 vergleichenden Studien zwischen ACE-Hemmern und AT1-Blockern im kanadischen Therapeutics Letter (6) kamen die Autoren zu dem Schluß, daß vermeintlich äquipotente Dosen eines ACE-Hemmers den systolischen Blutdruck im Mittel um 2 mm Hg stärker senken als ein AT1-Blocker. Andererseits wurde in der CLAIM-Studie (7) in einer 8-wöchigen prospektiven, randomisierten Untersuchung an 654 Hypertonikern gefunden, daß die einmalige Gabe von 32 mg Candesartancilexetil täglich den Blutdruck etwas stärker senkt als 100 mg Losartan einmal täglich (systolisch 13,3 mm Hg vs. 9,8 mm Hg und diastolisch 10,9 mm Hg vs. 8,7 mm Hg).

Hinsichtlich der Folgekrankheiten des Hochdrucks und anderer klinischer Endpunkte ist derzeit noch nicht bekannt, ob AT-II-RB den ACE-Hemmern gleichwertig sind. Es laufen zwar einige große prospektive Studien, in denen AT-II-RB mit anderen Antihypertensiva hinsichtlich wichtiger klinischer Endpunkte verglichen werden, z.B. LIFE: Losartan vs. Atenolol (9194 Patienten; 14), VALUE: Valsartan vs. Amlodipin (14400 Patienten; 15), SCOPE: Candesartancilexetil vs. Hydrochlorothiazid u.a. Antihypertensiva (4964 Patienten; 16). Eine große Überlebensstudie die AT-II-RB gegen ACE-Hemmer testet, liegt bisher nicht vor.

*Herzinsuffizienz:* ACE-Hemmer senken die Sterblichkeit bei manifester Herzinsuffizienz verschiedener Genese im ersten Jahr um ca. 1,5%, im zweiten Jahr kumulativ um gut 3% und im vierten Jahr um knapp 4%. Zudem gibt es signifikant weniger Krankenhausaufenthalte und Myokardinfarkte. AT-II-RB scheinen bei Herzinsuffizienz ähnlich wirksam zu sein wie ACE-Hemmer. Diese Einschätzung entstammt der ELITE-II-Studie, bei der über 3000 ältere Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) entweder mit dem AT-II-RB Losartan oder dem ACE-Hemmer Captopril behandelt wurden (8). Nach durchschnittlich 18 Monaten betrug die Sterberate in der AT-II-RB-Gruppe 17,7% und in der ACE-Hemmer-Gruppe 15,9% ( $p = 0,16$ ; s.a. [AMB 2000, 34, 51b](#)). Die viel kleinere ELITE-I-Studie hatte noch wenige Jahre zuvor bei einem ähnlichen Studiendesign Vorteile für die AT-II-RB-Behandlung ergeben mit einer deutlich geringeren Häufigkeit des Plötzlichen Herztods. Dieser Zufallsbefund, mit dem in Anzeigen und bunten Broschüren heftig geworben wurde, ist durch die Nachfolgestudie nicht bestätigt. Die Erfahrungen aus ELITE I sollten eine Warnung vor allzu schnellen und möglicherweise falschen Schlüssen aus kleinen Studien sein (s.a. [AMB 2000, 34, 51b](#)).

In der nicht primär als Überlebensstudie angelegten RESOLVD-Pilot-Studie (9) wurden 768 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV prospektiv 43 Wochen lang mit drei Regimen behandelt: Candesartan, Candesartan plus Enalapril oder Enalapril allein. Es stellte sich heraus, daß Candesartan hinsichtlich der klinischen Endpunkte (Herzinsuffizienz, 6-Minuten-Gehstrecke, Verbesserung der „Lebensqualität“) ähnlich effektiv ist wie Enalapril. Die Kombinationstherapie wirkte sich günstiger auf das linksventrikuläre Remodelling aus (Ejektionsfraktion, Ventrikeldurchmesser), nicht jedoch auf die klinischen Endpunkte nach 11 Monaten. Möglicherweise wird der erhoffte klinische Nutzen einer Kombinationstherapie (s.u.) erst nach einigen Jahren meßbar.

Ergebnisse der ganz ähnlich konzipierten Val-HeFT-Studie (13) wurden auf dem amerikanischen Herz-Kongreß im November 2000 vorgetragen; sie sind bislang aber noch nicht nachzulesen. In dieser Studie wurde herzinsuffizienten Patienten, die mit einer Standard-Therapie ausbehandelt waren (93% ACE-Hemmer, 85% Diuretika, 35% Betablocker, 65% Digitalis), plazebokontrolliert zusätzlich ein AT-II-RB verordnet. Durch dieses zusätzliche Medikament wurden Krankenhausaufnahmen seltener, und es besserte sich die Ejektionsfraktion; die Sterblichkeit nahm aber nicht ab.

*Niereninsuffizienz:* AT II hat viele Wirkungen an den Nieren. Ein sehr bedeutsamer Effekt ist die Konstriktion der efferenten Arteriolen zur Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Eine Hemmung des RAAS mit ACE-Hemmern führt zur intraglomerulären Drucksenkung und zur Verminderung der GFR. Dies ist bei eingeschränkter Nierenfunktion auch häufig mit einer Erhöhung des Kreatininwerts im Serum verbunden. Bei vielen Nierenerkrankungen und besonders bei Diabetikern spielen eine glomeruläre Hypertension und die Porengröße eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung der inflammatorisch wirkenden Proteinurie. Die Proteinurie ist auch ein wichtiger prognostischer Marker für die Progredienz einer Nierenerkrankung.

ACE-Hemmer wirken auch unabhängig von ihrer systemischen Blutdrucksenkung antiproteinurisch und können stärker als andere Antihypertensiva das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz bremsen (Stichwort und Werbeslogan: Renoprotektion; 10). In tierexperimentellen und kleineren Studien

konnte gezeigt werden, daß die AT-II-RB ähnlich antiproteinurisch wirken wie die ACE-Hemmer (11).

Auf dem amerikanischen Hypertensiologie-Kongreß im Mai 2001 in San Francisco wurden die Ergebnisse von drei großen wichtigen Studien zur Progredienz der Nephropathie ohne und mit bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz und unterschiedlich starker Albuminurie bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern unter einer Therapie mit den AT-II-RB Irbesartan bzw. Losartan in Abstracts vorgestellt. Es handelt sich um die IDNT-, die IRMA- und die RENAAL-Studie. Sie sind inzwischen im N. Engl. J. Med. auch veröffentlicht worden (17-19). Alle drei Studien haben eine günstige, d.h. renoprotektive Wirkung der AT-II-RB gefunden. Wir werden sie demnächst gesondert vorstellen und ausführlich besprechen.

*Myokardinfarkt:* Zwei große Studien sollen überprüfen, ob der prophylaktische Einsatz von AT-II-RB früh nach Myokardinfarkt, ähnlich wie die ACE-Hemmer, zu einer Verbesserung der Prognose führt. Die OPTIMAAL-Studie (ca. 5000 Patienten; 20) testet den AT-II-RB Losartan gegen Captopril und die VALIANT-Studie (ca. 14500 Patienten; 21) den AT-II-RB Valsartan gegen Captopril bzw. gegen die Kombination Valsartan plus Captopril. Zu dieser Fragestellung sind derzeit noch keine Ergebnisse bekannt.

**Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen AT-II-RB?** Bedingt durch ihre unterschiedliche Pharmakokinetik lassen sich theoretisch gewisse Differentialindikationen für die AT-II-RB ableiten (s. Tab. 5). So könnten bei Niereninsuffizienz Irbesartan, Telmisartan und Losartan bevorzugt werden und bei Leberinsuffizienz Candesartan, Valsartan oder Eprosartan. Im Ausmaß der Blutdrucksenkung scheint es leichte Unterschiede zu geben, wenngleich die vergleichenden Studien meist vom Hersteller der „besseren“ Substanz bezahlt wurden und die Vergleichbarkeit der angewendeten Dosierungen problematisch ist. Hinsichtlich klinischer Endpunkte wie Schlaganfall, Tod usw. gibt es bisher keine Studie, die einen Hinweis darauf gibt, daß die eine oder andere Substanz wirksamer ist (12).

**Kombinationstherapie AT-II-RB plus ACE-Hemmer:** Wie schon oben ausgeführt, haben die ACE-Hemmer gegenüber den AT-II-RB den theoretischen Vorteil, daß vermehrt Bradykinin anfällt. Ein Überschuß an Bradykinin hat viele Wirkungen, die sich z.B. bei dem Syndrom Herzinsuffizienz günstig auf die Symptome und den Krankheitsverlauf auswirken könnten (Vasodilatation, antitrophe Wirkung, verbesserte Nierenperfusion u.a.). Dieser Effekt fehlt bei einer alleinigen Therapie mit AT-II-RB. Daher könnte die Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer plus AT-II-RB einen Synergismus bewirken, der sich günstig auf die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz, Hochdruck und Niereninsuffizienz auswirkt. Es gibt tierexperimentelle und klinische Hinweise darauf, daß die Kombinationstherapie – mehr als eine Monotherapie mit der einen oder anderen Substanzgruppe – wirksamer ist und günstige Wirkungen, z.B. auf die Pumpfunktion des kontraktionsgestörten Herzens, hat. Mehrere Studien untersuchen derzeit eine solche Kombinationstherapie bei verschiedenen Indikationen (Val-HeFT, 13; VALIANT, 21; CHARM, 22; ONTARGET, 24). Die ersten Ergebnisse (9) waren allerdings nicht sehr beeindruckend. Es ist jedoch möglich, daß sich der Nutzen einer Kombinationstherapie erst nach einigen Jahren zeigt, wenn die theoretisch günstigen Wirkungen auf die negativen Umbauprozesse, z.B. am Myokard nach Infarkt, sich voll auswirken.

## Literatur

1. Arzneiverordnungs-Report 2000. Hrsg.: U. Schwabe und D. Paffrath. Springer, Berlin, Heidelberg 2001.
2. Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.H. (Hrsg.): Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Urban & Fischer, München 1999, S. 237 u. 269.
3. Hansson, L., et al. (STOP-Hypertension = **S**wedish **T**rial in **O**ld **P**atients with Hypertension): Lancet [1999, 354, 1751](#).
4. Schrader, J., Lüders, S., in: Angiotensin II AT1-Rezeptorantagonisten. Hrsg.: Dominiak, P., Unger, T., Steinkopff Verlag, Darmstadt 1999, S.145-151.
5. Gainer, J.V., et al. N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1285](#).
6. Therapeutics Letter 1999, **28**.
7. Bakris, G., et al. (CLAIM study): J. Clin. Hypertens. [2001, 3, 16](#).
8. Pitt, B., et al. (ELITE II = **E**valuation of **L**osartan **I**n **T**he **E**lderly study II): Lancet [2000, 355, 1582](#).
9. McKelvie, R.S., et al. (RESOLVD = **R**andomized **E**valuation of **S**trategies **f**or **L**eft **V**entricular **D**ysfunction): Circulation, .
10. Maschio, G., et al.: N. Engl. J. Med. [1996, 334, 939](#).
11. Mogensen, C.E., et al. (CALM = **C**andesartan **A**nd **L**isinopril **M**icroalbuminuria study): Brit. Med. J. [2000, 321, 1440](#) und [2001, 322, 1183](#).
12. Burnier, M., und Brunner, H.R.: Lancet [2000, 355, 637](#).
13. Cohn, J.N., et al. (Val-HeFT = **V**alsartan **H**eart **F**ailure **T**rial): Eur. J. Heart Fail. [2000, 2, 439](#).
14. Okin, P.M., et al. (LIFE = **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint reduction in hypertension): Hypertension [2000, 36, 766](#).
15. Mann, J., und Julius, S. (VALUE = **V**alsartan **A**ntihypertensive **L**ong-term **U**se **E**valuation): Blood Press. [1998, 7, 176](#).
16. Hansson, L., et al. (SCOPE = **S**tudy on **C**ognition and **P**rognosis in the **E**lderly): Blood Press. [2000, 9, 146](#).
17. Lewis, E.J., et al. (IDNT = **I**rbesartan **D**iabetic **N**ephropathy **T**rial): N. Engl. J. Med. [2001, 345, 851](#).
18. Parving, H.-H., et al. (IRMA II = **I**rbesartan in patients with Type 2 diabetes and **M**icro**A**lbuminuria study group): N. Engl. J. Med. [2001, 345, 870](#).
19. Brenner, B.M., et al. (RENAAL = **R**eduction of **E**ndpoints in **N**on-insulin-dependent diabetes mellitus with the **A**ngiotensin II **A**ntagonist Losartan study): N. Engl. J. Med. [2001, 345, 861](#).
20. Dickstein, K., und Kjekshus, J.: (OPTIMAAL = **O**ptimal **T**rial **I**n **M**ycocardial **I**nfarction with the **A**ngiotensin II **A**ntagonist **L**osartan): Am. J. Cardiol. [1999, 83, 477](#).
21. Pfeffer, M.A., et al. (VALIANT = **V**ALsartan **I**n **A**cute myocardial **i**nfarction **T**rial): Am. Heart. J. [2000, 140, 727](#).
22. Swedberg, K., et al. (CHARM = **C**andesartan in **H**eart failure – **A**ssessment of **R**eduction in **M**ortality and morbidity): J. Card. Fail. [1999, 5, 276](#).
23. Bart, B.A., et al. (SPICE = **S**tudy of **P**atients **I**ntolerant of **C**onverting **E**nzyme inhibitors): Eur. Heart J. [1999, 20, 1182](#).
24. ONTARGET = **O**Ngoing **T**elmisartan **A**lone and in combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial; 2001 begonnene Studie.

**Tabelle 5**  
**Pharmakokinetische Eckdaten der zugelassenen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker**

|  |
|--|
| <p style="text-align: center;"><b>Losartan</b></p> <p>Vergleichsweise geringe Affinität zum Rezeptor. Der aktive Metabolit ist EXP3174 und 10-20mal wirksamer als Losartan.<br/>           Exkretion über Galle (90%) und Niere (10%); nicht dialysabel<br/>           Bioverfügbarkeit 33%; HWZ 2 h; Proteinbindung 99%</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>Valsartan</b></p> <p>Kein aktiver Metabolit. Exkretion über Galle (70%) und Niere (30%)<br/>           Bioverfügbarkeit 25%; Nahrungsaufnahme reduziert die Absorption um 40%. HWZ 9 h; Proteinbindung 95%</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>Irbesartan</b></p> <p>Kein aktiver Metabolit. Exkretion über Galle (80-99%) und Niere (1-20%)<br/>           Bioverfügbarkeit 70%; kein Nahrungseffekt; HWZ 11-15 h; Proteinbindung 90-95%</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>Candesartancilexetil</b></p> <p>Prodrug zu Candesartan, welches oral schlecht resorbiert wird. Rezeptorbindung 10mal stärker als EXP3174; Exkretion über Galle (40%) und Niere (60%)<br/>           Bioverfügbarkeit 42%; kein Nahrungseffekt; HWZ 9-12 h; Proteinbindung 99,5%</p>        |
| <p style="text-align: center;"><b>Telmisartan</b></p> <p>Kein aktiver Metabolit. Exkretion über Galle (98%). Wechselwirkungen mit Digoxin (Spiegel steigt) und Warfarin<br/>           Bioverfügbarkeit 43%; kein Nahrungseffekt; lange HWZ 24 h; Proteinbindung &gt; 99%</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>Eprosartan</b></p> <p>Exkretion über Galle (70-90%) und Niere (10-30%)<br/>           Bioverfügbarkeit 15%; Absorption durch Nahrung um 25% reduziert und um 1,5 h verzögert; HWZ 5-7 h; Proteinbindung 98%</p>  |