

Ranitidin als Prämedikation in der systemischen Tumorthherapie

Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Ranitidin wird in der Onkologie vor allem als Prämedikation vor medikamentöser Tumorthherapie eingesetzt. Ziel ist die Prophylaxe von Hypersensitivitätsreaktionen. Ranitidin wird explizit in den Fachinformationen von Cabazitaxel, Elotuzumab und lösungsmittelhaltigem Paclitaxel aufgeführt.

Nach dem Nachweis des potenziell human karzinogenen N-Nitrosodimethylamin (NDMA) hat die EMA im September 2019 ein Verfahren zur Überprüfung ranitidinhaltiger Präparate eingeleitet.

Der dadurch entstandene Versorgungsengpass und das ungeklärte Risiko der Kanzerogenität sind Anlass zu diesen Empfehlungen zum aktuellen Einsatz von Ranitidin in der Prämedikation:

1. Verzicht auf Ranitidin

Die Evidenz für den Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten als Prämedikation in der medikamentösen Tumorthherapie ist dünn. Wir empfehlen allen Onkologen, ihre Therapieschemata kritisch auf den Einsatz von Ranitidin durchzusehen und beim Fehlen belastbarer Evidenz für die jeweilige Indikation auf diese Prämedikation zu verzichten.

2. Ersatz von Ranitidin durch Famotidin

Eine besondere Situation sind Arzneimittel, bei denen der Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten Bestandteil der Fachinformation ist. Hier besteht die Möglichkeit des Ersatzes von Ranitidin durch Famotidin. Das trifft auch auf das Management von Hypersensitivitätsreaktionen zu, allerdings steht Famotidin nicht für intravenöse Injektionen zur Verfügung.

Hintergrund

Ranitidin ist ein Wirkstoff aus der Substanzklasse der Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten. Es wurde 1976 entdeckt [1]. Seit den 80er Jahren ist es zur Hemmung der Magensäuresekretion in Europa zugelassen (Zantic®, Sostril®) und steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Ranitidin wird oral, intramuskulär oder intravenös appliziert. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation beträgt etwa 50%. Ranitidin wird renal eliminiert.

In der medikamentösen Tumorthherapie wird Ranitidin außerhalb der Zulassung zur Prophylaxe und Therapie von Hypersensitivitätsreaktionen eingesetzt. In einigen Fachinformationen wird es explizit als Prämedikation aufgeführt. Darüber hinaus wird Ranitidin in vielen Institutionen als Bestandteil der Prämedikation von solchen Arzneimitteln eingesetzt, bei denen es gehäuft zu infusionsbedingten Reaktionen kommt. Standarddosierungen sind 50 mg i.v. oder 150 mg p.o.

Im Kontext der aktuellen Diskussion über eine mögliche Verunreinigung von Ranitidin durch N-Nitrosodimethylamin (NDMA) ist eine kritische Überprüfung des Einsatzes von Ranitidin erforderlich.

Ranitidin in Fachinformationen

Explizit wird Ranitidin in den Fachinformationen von drei Arzneimitteln genannt:

- Cabazitaxel: Ranitidin oder ein vergleichbarer H₂-Antagonist
- Elotuzumab: Ranitidin oder ein äquivalentes H₂-Antihistaminikum
- Paclitaxel, lösungsmittelhaltig: Cimetidin oder Ranitidin

Cabazitaxel

Cabazitaxel (Jevtanta®) ist ein neueres Taxan, abgeleitet von Docetaxel. Es ist seit 2011 zugelassen zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Vortherapie mit Docetaxel [2]. Bereits in der Zulassungsstudie wurde Ranitidin als Begleitmedikation eingesetzt.

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen das Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) und führt zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen (natural killer cells). Elotuzumab ist seit 2016 zugelassen zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms [3]. Nachdem es in frühen Phase-I-Studien zu Immunreaktionen des Schweregrades CTCAE 3/4 gekommen war, wurde eine Prämedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin, Ranitidin und Paracetamol eingeführt. Daten zur Testung der einzelnen Komponenten liegen nicht vor.

Paclitaxel

Allergische Reaktionen gehören zu den kritischen Nebenwirkungen von Paclitaxel. In den frühen Studien traten Hypersensitivitätsreaktionen bei bis zu 15% der Patienten* auf [4]. Daraufhin wurden empirische Therapieregime zur Prophylaxe unter Kombination von Glukokortikoiden (Dexamethason, Prednisolon), H₁- und H₂-Blockern entwickelt [5 - 7]. Sie waren effektiv und wurden Gegenstand der Fachinformation [8 - 11]. Die Hypersensitivität kann sowohl durch das Lösungsmittel Cremophor EL als auch durch den Wirkstoff selbst verursacht werden. Daten randomisierter Studien zum Einsatz von Ranitidin in dieser Indikation liegen nicht vor.

Andere Arzneimittel

Auch bei anderen Arzneimitteln wie monoklonalen Antikörpern oder Anti-T-Lymphozytenglobulin wird in den Fachinformationen eine Prämedikation mit Antihistaminika empfohlen, allerdings nicht explizit mit H₂-Blockern und nicht explizit mit Ranitidin [12].

Ranitidin in Leitlinien

Die Evidenz für den spezifischen Einsatz von Ranitidin als Prämedikation ist dünn und entspricht dem LoE (Level of Evidence) Grad 4. Empfehlungen zum Einsatz von Ranitidin in Leitlinien beziehen sich auf die Behandlung anaphylaktischer Reaktionen.

In der S2k-Leitlinie der AWMF „Anaphylaxie, Akuttherapie und Management“ von 2013 findet sich diese Formulierung: „Wir empfehlen die zusätzliche Anwendung von H₂-Rezeptorantagonisten bei schweren und therapieresistenten Anaphylaxien, weil sie zwar nur eine geringe Evidenz für eine Wirkung, aber auch keine wesentlichen Nebenwirkungen aufweisen“ [13, 14].

In der ESMO Clinical Practice Guideline „Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy“ wird zwischen einer mutmaßlichen Anaphylaxie und einem Tumorlyse-Syndrom als Ursache einer infusionsbedingten Reaktion differenziert. Allerdings wird bei beiden Ursachen eine sofortige

Behandlung mit H₁- und H₂-Antagonist empfohlen, konkret mit Diphenhydramin 50 mg i. v. plus Ranitidin 50 mg i. v. [15].

In der Guideline der European Academy of Allergy and Clinical Immunology wird folgendermaßen formuliert: „The combination of systemic H₁- and H₂-antihistamines may confer additional benefits over-and-above systemic H₁-antihistamines alone in relieving some cutaneous symptoms in those experiencing acute allergic reactions“ [16 - 18]. Die Kombination erhält den Empfehlungsgrad B.

Ranitidin und N-Nitrosodimethylamin (NDMA)

Auf Ersuchen der Europäischen Kommission hat die EMA am 12. September 2019 ein Verfahren zur Überprüfung von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet [19]. Hintergrund waren Testberichte, nach denen einige dieser Produkte N-Nitrosodimethylamin (NDMA) enthalten.

Nach eigenen Angaben kam die Information von der Börsen-notierten Online-Apotheke Valisure. Sie informierte die FDA am 13. September 2019. In einem Analyseverfahren wurden bis zu 3 mg NDMA pro 150 mg-Tablette nachgewiesen. Diese Ergebnisse wurden bisher nicht von den Zulassungsbehörden bestätigt, die Testmethodik ist auch nicht unumstritten.

Die Ergebnisse sind nicht völlig überraschend. Bereits 2011 war in der Trinkwasserforschung gezeigt worden, dass Ranitidin (und andere Präparate) durch Chloramin und auch durch Ozonierung zu NDMA umgewandelt werden kann [20].

Der Nachweis von NDMA ist keine Kontamination durch eine Fremdsubstanz im Rahmen des Herstellungsprozesses, sondern entsteht durch eine inhärente Instabilität des Moleküls.

NDMA wird aufgrund von Tierversuchen als wahrscheinliches menschliches Karzinogen eingestuft [19]. Daten über ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen unter Ranitidin liegen nicht vor.

Alternativen

Die Maßnahmen der EMA haben zu einem Versorgungsengpass bei Ranitidin geführt. Dies und das ungeklärte Risiko der Kanzerogenität eines Arzneimittels aus der Prämedikation systemischer Tumortherapie sind Anlass zur Diskussion von Alternativen.

3. Verzicht auf Ranitidin

Die Evidenz für den Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten als Prämedikation in der medikamentösen Tumortherapie ist dünn. Die klinischen Erfahrungen deuten an, dass die gleichzeitige Gabe hochdosierter Steroide wie Dexamethason möglicherweise einen stärkeren Einfluss auf die Prophylaxe von Hypersensitivitätsreaktionen als Ranitidin hat.

Wir empfehlen allen Onkologen, ihre Therapieschemata kritisch auf den Einsatz von Ranitidin durchzusehen und beim Fehlen belastbarer Evidenz auf diese Prämedikation zu verzichten. Bei Umstellung der Routineverfahren wird ein besonders engmaschiges Monitoring empfohlen, um mögliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion frühzeitig zu erkennen.

4. Medikamentöse Alternativen

Eine besondere Situation sind Arzneimittel, bei denen der Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten Bestandteil der Fachinformation ist. Hier ergeben sich folgende Alternativen:

- a) Famotidin

Famotidin ist ein H₂-Rezeptor-Antagonist mit einer anderen chemischen Struktur als Ranitidin. Es ist als Alternative zu Ranitidin geeignet. Nach oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 1 bis 3,5 Stunden erreicht. Die antisekretorische Wirkung tritt innerhalb einer Stunde nach oraler Gabe ein. Der Peak ist innerhalb von 1 bis 3 Stunden beschrieben und hält für 10 bis 12 Stunden an. 20 mg Famotidin entsprechen in ihrer Effektivität 150 mg Ranitidin [22]. Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen bekannt, insbesondere keine Interaktionen über Cytochrom P450. Jedoch kann – genauso wie bei Ranitidin - durch die Anhebung des Magen-pH-Wertes die Bioverfügbarkeit anderer oral eingenommener Arzneistoffe beeinträchtigt sein. Bei Einsatz in der Prämedikation ist eine orale Gabe 90 Minuten vor dem onkologischen Wirkstoff sinnvoll.

b) Cimetidin

Dieser H₂-Rezeptor-Antagonist wird explizit in den Fachinformationen von lösungsmittelhaltigem Paclitaxel genannt. Cimetidin ist allerdings ein Inhibitor mehrerer Isoenzyme von Cytochrom P450 und beinhaltet damit ein erhöhtes Risiko für relevante Arzneimittel Interaktionen, siehe [Onkopedia Arzneimittel Interaktionen](#).

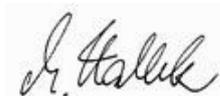
Referenzen

1. Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ. Ranitidine: a new H₂-receptor antagonist. N Engl J Med. 309:1368-1373, 1983. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198312013092206>
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_de.pdf
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_de.pdf
4. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al.: Hypersensitivity reactions from taxol. J Clin Oncol 8: 1263–1268, 1990.
5. Schiller JH, Storer B, Tutsch K et al.: Phase I trial of 3-hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 12:241-248, 1994. DOI: [10.1200/JCO.1994.12.2.241](https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.2.241)
6. Zanotti KM, Markman M: Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. Drug Saf 24: 767–779, 2001. DOI: [10.2165/00002018-200124100-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200124100-00005)
7. Köppler H, Heymanns J, Weide R: Dose reduction of steroid premedication for paclitaxel: no increase of hypersensitivity reactions. Onkologie 24: 283–285, 2001. DOI: [10.1159/000055093](https://doi.org/10.1159/000055093)
8. <https://compendium.ch/product/19695-taxol-inf-konz-30-mg-5ml/mpro>
9. https://www.medikamente-per-klick.de/images/ecommerce/04/22/04224713_2010-06_de_o.pdf
10. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Paclitaxel-Accord-6-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-16-7-ml_812524/fachinformation
11. <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/paclitaxelhospira6mgml.pdf>
12. <https://mein.sanofi.de/produkte/Thymoglobuline/Downloads?id=8dad2d30-37a6-45dd-a5dd-d773d0938394>
13. S2k Leitlinie Anaphylaxie, Akuttherapie und Management, 2013. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-025.html>

14. Winbery SL, Lieberman PL: Histamine and antihistamines in anaphylaxis. Clin Allergy Immunol 17: 287–317, 2002. DOI:
15. Rosello S, Blasco I, Garcia Fabregat L, Cervantes A, Jordan K: Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 28 (suppl_4):iv100-iv118, 2017. [10.1093/annonc/mdx216](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216)
16. Muraro A, Roberts G, Worm M et al.: Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Allergy 69:1026-1045, 2014. DOI: [10.1111/all.12437](https://doi.org/10.1111/all.12437)
17. Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC. Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. Ann Emerg Med 21:237-242, 1997. DOI: [10.1016/s0196-0644\(05\)80881-9](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80881-9)
18. Lin RY, Curry CA, Pesola GR et al.: Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. Ann Emerg Med 36:462-468, 2000. DOI: [10.1067/mem.2000.109445](https://doi.org/10.1067/mem.2000.109445)
19. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-ranitidin.html
20. <https://www.valisure.com/blog/uncategorized/detection-of-ndma-in-ranitidine/>
21. Shen R, Andrews SA: NDMA formation kinetics from three pharmaceuticals in four water matrices. Water Res 45:5687-5694, 2011. DOI: [10.1016/j.watres.2011.08.034](https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.08.034)
22. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Barbara L et al.: A controlled study of 20 mg famotidine nocte vs. 150 mg ranitidine nocte for the prevention of duodenal ulcer relapse. Aliment Pharmacol Ther. 5:181-189, 1991. DOI: [10.1111/j.1365-2036.1991.tb00019.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1991.tb00019.x)

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Prof. Dr. Karin Jordan (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)), PD Dr. Claudia Langebrake Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinikapotheke, Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg) und Prof. Dr. Christoph Ritter (Universität Greifswald, Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie, Greifswald) erarbeitet.



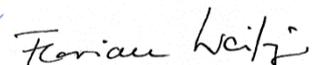
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand