

Ranitidin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (E)-1-N'-[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl] methylsulfanyl] ethyl]-1-N-methyl-2-nitroethene-1,1-diamine

Summenformel: C₁₃H₂₂N₄O₃S

Molekulargewicht: 314.4 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antazidum aus der Gruppe der H₂ Rezeptor-Antagonisten [1].

Wirkungsweise

Kompetitive, reversible Inhibition des Histamin-H₂-Rezeptors der Belegzellen des Magens und damit verminderte Histamin-abhängige Sekretion von Protonen in den Magen [2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Für die Bioverfügbarkeit von Ranitidin werden in der Literatur Werte angegeben, die zwischen 35 und 88% streuen [3-8]. Nach oraler Einmaldosis an männliche Probanden wurde vereinzelt eine bimodale Absorption mit zwei Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) nach 0.5-1.5 bzw. 3 Stunden (t_{max}) beobachtet [4,5,7]. Einer der Autoren erklärt diesen Effekt mit einem präsystemischen Depot: Nach der Biotransformation werden die Metaboliten über die Galle in den Darm ausgeschieden, durch die Darmflora zu Ranitidin reduziert und reabsorbiert [3,5] (einige Individuen zeigen wirklich einen enterohepatischen Kreislauf). C_{max} liegt nach einer oralen Einmaldosis von 150 mg bei männlichen Probanden zwischen 240 und 620 ng/ml [3,5]. **Verteilung:** Ranitidin unterliegt nur einer schwachen Plasmaproteinbindung (15%) [3,4] und zeigt ein hohes Verteilungsvolumen über den Bereich von 96 bis 127 l [3-5;7]. **Metabolismus:** Ranitidin wird nur in geringem Umfang metabolisiert und zwar durch Oxidation zum N-Oxid (I), S-Oxid (II) und Desmethyl-Ranitidin (III). Die in Form von Metaboliten wiedergefundene Dosisfraktion im Urin ist nach intravenöser und oraler Verabreichung vergleichbar: I: i.v. 5.1%, p.o. 3.7%, II: i.v. 2.4%, p.o. 1.7%, III: i.v. 1.7%, p.o. 1.2% [6]. **Elimination:** Die Plasmakonzentrationen nehmen bi-exponentiell ab mit einer terminalen Halbwertszeit (t_{1/2}) von 2.3 bis 3 Stunden [3-5;7,8]. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere grösstenteils in unveränderter Form. Die renale Clearance beträgt 480-520 ml/Min und übersteigt damit die glomeruläre Filtrationsrate, was auf renale tubuläre Sekretion hindeutet [4-8].

Schwangerschaft

In vivo beträgt nach einer i.v. Einzeldosis von 50 mg vor Kaiserschnitt der plazentare Transfer 60% (Konzentration im Nabelschnur (arteriell oder venös) vs. Konzentration im mütterlichen Plasma) [9], im humanen Plazenta-Perfusionsmodell wurden 40% bestimmt [10].

Neugeborene

In einer Studie mit 27 gesunden Neugeborenen, welche wegen Blut-Erbrechen eine i.v. Einzeldosis von 2.4mg/kg KG erhielten ergaben sich die folgenden Werte: t_{1/2}=3.45 Stunden, Verteilungsvolumen=1.52 L/kg, totale Plasmaclearance=5.02 ml/kg/Min [11].

Stillzeit, gestillte Neugeborene/Kinder

In bisher zwei Arbeiten wurden die Muttermilchkonzentrationen von Ranitidin analysiert: Bei 6 Wöchnerinnen wurden 2, 4, und 8 Stunden nach einer einmaligen oralen Gabe von 150 mg Ranitidin die Konzentrationen in der Muttermilch und im mütterlichen Plasma bestimmt. Die Konzentrationen in der Muttermilch (M) streuten im ganzen Zeitraum individuell stärker (<5-3300 ng/ml) als im mütterlichen Plasma (P) (108-548 ng/ml). Es wurden durchschnittliche M/P Quotienten von 1.9, 2.8 und 6.7 ermittelt [12]. Eine der Wöchnerinnen wies zu den Abnahmezeiten Muttermilchkonzentrationen von 3300, 3040 und 1842 ng/ml auf (bei allen anderen Müttern lagen die Muttermilchkonzentrationen zu keiner Zeit >1100 ng/ml); die M/P Quotienten bei dieser Wöchnerin betrugen 20.9, 10.2 und 17.1. In der zweiten Arbeit wurde nur eine Wöchnerin untersucht [13]; sie erhielt vor der Muttermilchbestimmung während 2 Tagen oral 2x150 mg Ranitidin/Tag. 1.5, 5.5 und 12.0 Stunden nach der letzten Ranitidineinnahme lagen die Muttermilchkonzentrationen bei 722, 2610 und 1569 ng/ml; der M/P Quotient betrug 6.8, 8.4 und 23.8. Bei den zitierten Arbeiten handelt es sich um Einzelfälle; die individuelle Streuung der Muttermilchkonzentrationen weist jedoch darauf hin, dass Ranitidin unter gewissen Bedingungen in der Milch Konzentrationen erreichen kann, die ein Mehrfaches derjenigen im mütterlichen Plasma betragen. Solche Situationen sind theoretisch erklärbar, wenn eine schwache Base (Ranitidin hat einen pKa-Wert von 8.2) vom neutralen Plasma in eine leicht saure Milch gerät („ion trapping“) [14]. Auch wenn interindividuell deutliche Unterschiede gesehen wurden, ist die Dosis von Ranitidin in der Muttermilch kleiner als diejenige, welche bei Neugeborenen eingesetzt wird. (siehe Studie von Fontana M et al. [11]).

Anwendung

Refluxkrankheit (Leitsymptom Sodbrennen): Wenn Lebensstiländerungen, Antazida (andere als H₂-Rezeptor-Antagonisten), Metoclopramid und Sucralfat keine Linderung bringen, sind H₂-Rezeptor-Antagonisten die am häufigsten verabreichten und sichersten Medikamente zur Therapie der Refluxkrankheit (**G**astroesophageal **R**eflux **D**isease, GERD) bei schwangeren Frauen [15-17]. Ranitidin ist der einzige H₂-Rezeptor-Antagonist, dessen Wirksamkeit während der Schwangerschaft in einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte [18].

Dosierung

Die allgemein empfohlene orale Dosierung von 2x150 mg /Tag [1] wird auch für die Schwangerschaft als effektiv beurteilt [18]. Die therapeutisch wirksame Plasmakonzentration von Ranitidin soll allerdings bei 100 ng/ml liegen [19]. Gemäss den Angaben in den Kinetikuntersuchungen sinkt die Konzentration nach 8 Stunden unter diesen Wert [3,5]; die Dosierung sollte daher etwas höher gewählt werden (3x150 mg).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit [1].

Schwangerschaft

Keine spezifischen UAW bekannt.

Fetus/Neugeborene

Die Resultate einer Metaanalyse [20], die Daten aus zwei retrospektiven [21,22] und zwei prospektiven [22,23] Kohortenstudien beinhalten, zeigen, dass die Anwendung von H₂-Rezeptor-Antagonisten in der Schwangerschaft inkl. 1. Trimenon nicht mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Fehlbildungen einhergeht: OR 1.14; CI 95% 0.89, 1.45 (n=2'398 exponierte Schwangerschaften vs. n=119'892 nicht exponierte Kontrollen) [20]. Auch die OR von Spontanaborten (a), Frühgeburten (b) und SGA (Small for Gestational Age) (c) waren unter H₂-Rezeptor-Antagonisten nicht erhöht: OR 0.62; CI 0.36, 1.05 (n=738 exponierte vs. n=1575 nicht exponierte Kontrollen) bzw. 1.17; CI 0.94, 1.47 (n=2421 exponierte vs. n=119'072 nicht exponierte Kontrollen) bzw. 0.28; CI 0.06, 1.22 (n=611 exponierte vs. n=794 nicht exponierte Kontrollen). Die Anzahl der mit Ranitidin exponierten Schwangerschaften betrug n=335 [21], n=137 [22] n=278 [23] und n=224 [24]. Wo Einzelauswertungen nur für die Ranitidingruppe durchgeführt wurden, lagen die Ergebnisse für die Fehlbildungsrate (major malformations) bei 2.2% [23] bzw. 3% [24].

Postpartale Phase

Ein Fallbericht beschreibt einen anaphylaktischen Schock der Mutter nach intravenöser Gabe von Ranitidin während eines Kaiserschnittes. Das Neugeborene wurde auf die Neonatologie verlegt und musste wegen eines Epilepsie-artigen Anfalls mit Phenobarbital und Midazolam behandelt werden [25]. Die Assoziation zwischen dem bei der Mutter verabreichten Medikament und den beim Neugeborenen aufgetretenen UAW kann nicht sicher beurteilt werden.

Stillzeit/Gestillte Kinder

Der H₂-Rezeptor-Antagonist Cimetidin ist von der American Academy of Pediatrics während der Stillzeit als kompatibel eingestuft [26]; für Ranitidin liegen nur Empfehlungen zu Frühgeborenen vor (siehe „Empfehlungen“).

Interaktionen

- Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems: In den üblichen therapeutischen Dosen verstärkt Ranitidin die Wirkung von Arzneimitteln, die über dieses Enzymsystem inaktiviert werden, wie Diazepam, Lidocain, Phenytoin, Propranolol und Theophyllin nicht. Für Kumarin-Antikoagulantien (Warfarin u.a.) hingegen wurde über eine veränderte Prothrombinzeit berichtet; es wird deshalb eine engmaschige Überwachung der Prothrombinzeit während der begleitenden Behandlung mit Ranitidin empfohlen.
- Wettbewerb um die renale tubuläre Sekretion: Da Ranitidin teilweise über das Kationentransportsystem eliminiert wird, kann es die Clearance anderer Arzneimittel, die ebenfalls auf diesem Wege ausgeschieden werden (z.B. Procainamid und N-Acetylprocainamid) vermindern.
- Veränderung des Magen pH-Wertes: Die Änderung des Magen pH-Wertes kann die Bioverfügbarkeit bestimmter Arzneimittel beeinflussen. Die Absorption kann verstärkt (z.B. Triazolam, Midazolam, Didanosin, Glipizid) oder verringert werden (z.B. Ketoconazol, Atazanavir, Delavirdin, Gefitinib und Antazida [27]). Werden hohe Dosen (2 g) von Sucralfat zusammen mit Ranitidin verabreicht, so ist die Resorption von Ranitidin vermindert. Es wird empfohlen, zwischen der Applikation von Ranitidin und der oben erwähnten Substanz einen Abstand von zwei Stunden einzuhalten [1].
- Prolaktinfreisetzung: Hyperprolaktinämie (in der Schwangerschaft und Stillzeit wohl bedeutungslos und ohne Konsequenzen auf Mutter und Kind) [28].

Kontraindikationen/Vorsichtsmassnahmen

- Akute Porphyrie, bekannte Überempfindlichkeit.
- Vorsicht bei Nieren-Funktionsstörungen, Kombination mit anderen Arzneimitteln (besonders mit NSAR), bei gastrointestinalen Geschwüren (Maskierung!) [1].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** „Ranitidine therapy is associated with an increased risk of infections, NEC, and fatal outcome in VLBW infants. Caution is advocated in the use of this drug in neonatal age“ [29].
- **Society of Gynaecologists and Obstetricians of Canada (SOGC):** “Use of these medications” (H2-receptor antagonists including cimetidine, ranitidine and famotidine) “has not been associated with an increased risk for major malformations following first trimester exposure. Cimetidine and ranitidine have been used in pregnancy for 3 decades with excellent safety records” [30].

Fachorganisationen

- **Embryotox:** H2-Rezeptor-Antagonisten dürfen in der Schwangerschaft verordnet werden, falls (andere) Antazida nicht helfen. Ranitidin sollte aufgrund der größeren Erfahrungen Cimetidin oder anderen H2-Rezeptor-Antagonisten vorgezogen werden. Ranitidin ist in der Stillzeit akzeptabel [31].

Nicht verfügbar: ACOG, DGGG, RCOG, SGGG

Empfehlung der SAPP

Ranitidin kann p.o. während der ganzen Schwangerschaft bei Refluxkrankheit mit Sodbrennen eingesetzt werden, falls Lebensstiländerungen und andere Antazida die Beschwerden nicht lindern. Zur Anwendung in der Stillzeit können keine gesicherten Angaben gemacht werden; eine Langzeitanwendung ist daher nicht zu empfehlen.

Literatur

Metaanalyse

[20] Gill SK, O'Brien L, Koren G. The Safety of Histamine 2 (H2) Blockers in Pregnancy: A meta-analysis. Dig Dis Sci 2009;54:1835-8.

Randomised Clinical Trial (RCT)

[18] Larson JD, Patatianian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90:83-7.

Kohortenstudien

Prospektiv

[21] Garbis H, Elefant E et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. Reprod Toxicol 2005;19:453-8.

[22] Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, Rosetti F, Koren G. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. Dig Dis Sci 1996;41:1145-9.

Retrospektiv

[23] Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E, Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. J Clin Pharmacol 2010;50:81-7.

© 2019 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[24] Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, Johansson S. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999;150:476-81.

Fallbeispiel

[25] Kaneko K, Maruta H. Severe anaphylactoid reaction to ranitidine in a parturient with subsequent fetal distress. *J Anest* 2003;17:199-200.

Pharmakokinetik

[3] Gschwend MH, Guserle R, Erenmemişoglu A, Martin W, Tamur U, Kanzik I, Hincal AA. Pharmacokinetics and bioequivalence study of ranitidine film tablets in healthy male subjects. *Arzneimittelforschung* 2007;57:315-9.

[4] Garg DC, Weidler DJ, Eshelman FN. Ranitidine bioavailability and kinetics in normal male subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:445-52.

[5] van Hecken AM, Tjandrama TB, Mullie A, Verbesselt R, De Schepper PJ. Ranitidine: single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability in man. *Br J Clin Pharmac* 1982;14:195-200.

[6] Carey PF, Martin LE, Owen PE. Determination of ranitidine and its metabolites in human urine by reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1981;225:161-8.

[7] McNeil JJ, Mihaliy GW, Anderson A, Marshall AW. Pharmacokinetics of the H₂-receptor antagonist ranitidine in man. *Br J Clin Pharmac* 1981;12:411-5.

[8] Woodings EP, Dixon GT, Harrison C, Carey P, Richards DA.. Ranitidine-a new H₂-receptor antagonist. *Gut* 1980;21:187-91.

[9] Lalic-Popovic M, Paunkovic J, Grujic Z, Golocorbin-Kon S, Vasovic V, Al-Salami H, Mikor M. The effect of diabetes and hypertension on the placental permeation of the hydrophilic drug, ranitidine. *Placenta* 2016;48:144-50.

[10] Dicke JM, Johnson RF, Henderson GI, Kuehl TJ, Schenker S. A comparative evaluation of the transport of H₂-receptor antagonists by the human and baboon placenta. *Am J Med Sci* 1988;295:198-206.

[11] Fontana M, Massironi E, Rossi A, Vaglia P, Gancia GP, Tagliabue P, Principi N. Ranitidine pharmacokinetics in newborn infants. *Arch Dis Child* 1993;68:602-3.

[12] Riley AJ, Crowley P, Harrison C. Transfer of ranitidine to biological fluids: milk and semen. In Misiewicz JJ, Wormsley KG, eds. *The clinical use of ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation 1982;78-81.

[13] Kearns GL, McConnell RF Jr, Trang JM, Kluza RB. Appearance of ranitidine in breast milk following multiple dosing. *Clin Pharm* 1985;4:322-4.

[19] Peden NR, Richards DA, Saunders JH, Wormsley KG. Pharmacologically effective plasma concentrations of ranitidine. *Lancet* 1979;2(8135):199-200.

[27] Frislid K, Berstad A. High dose of antacid reduces bioavailability of ranitidine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1358.

Reviews

[14] Krauer B. Le problème des médicaments dans le lait. *Méd et Hyg* 1983;41:928-33.

[15] Dagli Ü, Kalkan IH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 1):53-6.

[16] Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:793-806.

[17] Fill S, Malfertheiner M, Costa SD, Mönkemüller K. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregnancy--a review]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007;211:215-23.

Fachinformationen

[1] *Arzneimittelkompendium der Schweiz*: <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

[28] *Drugs and Lactation Database (LacMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-: <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?/.temp/~mb5uj6:1>

Fachbuch

[2] Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. *Taschenatlas Pharmakologie*; 18. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2016.

Empfehlungen

- [26] AAP: Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.
- [29] AAP: Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, Messina F, Paludetto R, Canani RB. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012;129:1–6.
- [30] SOGC: Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38:1127-37.
- [31] Embryotox: <https://www.embryotox.de>

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer Evidenz graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
<http://www.cebm.net/?o=1025>
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

4.08.2019 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): NA, UM, KK, RK