



Stellungnahme der AMK

## Relevante Interaktion zwischen Ranitidin und Metoprolol?

Von Ralf Goebel, Petra Zagermann-Muncke, Nina Griese, Sonja Frölich, Heyo Kroemer und Martin Schulz / Gibt es Belege für eine klinisch relevante Interaktion (pharmakodynamische Wechselwirkung) zwischen dem  $H_2$ -Rezeptorantagonisten Ranitidin 75 mg peroral und dem  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten Metoprolol?

Die Frage der Arzneimittelinteraktion zwischen dem Betablocker Metoprolol und dem  $H_2$ -Rezeptorantagonisten Ranitidin wurde in In-vitro-Untersuchungen mit Lebermikrosomen sowie im Zeitraum von 1983 bis 1989 in klinischen Studien mit insgesamt circa 70 Teilnehmern untersucht. In den klinischen Studien wurde Metoprolol peroral (p. o.) in Dosierungen von 1- bis 2-mal 100 mg Metoprolol pro Tag mit zweimal 150 beziehungsweise einmal 300 mg Ranitidin peroral pro Tag kombiniert gegeben (1-10).

In den Studien konnte beobachtet werden, dass sich bei gleichzeitiger Ranitidin-Einnahme (300 mg) die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Metoprolol um 30 bis maximal 60 Prozent und die AUC (area under the curve, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) um 18 bis maximal 34 Prozent, teilweise signifikant, erhöhten (1, 2, 6, 8, 9). Für diese pharmakokinetische Interaktion werden hauptsächlich folgende Mechanismen diskutiert:

a) vermindertes Cytochrom-P450-abhängiger Metabolismus von Metoprolol, vor allem zu Hydroxymetoprolol, infolge Hem-

mung mikrosomaler Leberenzyme, dieser Effekt ist dosisabhängig, und damit verminderter Clearance und/oder  
b) verminderte hepatische Clearance durch reduzierte Leberdurchblutung (3, 4).

Bisher wurde unseres Wissens nicht untersucht, ob Ranitidin relevante Transportproteine für die Absorption, Verteilung oder Elimination von Metoprolol beziehungsweise seinen Metaboliten beeinflusst.

Aus diesen beobachteten pharmakokinetischen Wechselwirkungen lassen sich jedoch nicht zwangsläufig unerwünschte pharmakodynamische Effekte oder gar Patientenrisiken ableiten. Die in klinischen Studien festgestellte pharmakokinetische Interaktion zwischen Metoprolol und Ranitidin stellt ein Beispiel für derartige falsche Rückschlüsse dar.

In sämtlichen klinischen Studien wurden unter der gleichzeitigen Einnahme von Metoprolol und hoch dosiertem (verschreibungspflichtigem) Ranitidin, keine signifikanten oder klinisch relevanten Effekte auf die wichtigen pharmakodynamischen Parameter von Metoprolol wie Herzfrequenz, Blutdruck oder gar Herzrhythmusstör-

Sachlich falscher Kritikpunkt in besagter TV-Sendung (siehe Kasten): Die Wechselwirkung sei nicht im Interaktionsmodul der ABDA-Datenbank berücksichtigt.

Foto: PZ/Müller

gen beobachtet (1-10). Zwar wäre theoretisch durch die höhere Bioverfügbarkeit und höhere maximale Plasmakonzentration von Metoprolol mit solchen Effekten zu rechnen, praktisch traten in diesen kontrollierten und engmaschig überwachten klinischen Untersuchungen derartige pharmakodynamische unerwünschte Wirkungen aber nicht auf. Obwohl in den klinischen Studien Ranitidin-Dosierungen von 300 mg/Tag angewendet wurden, die weit über dem Testszenario (Ranitidin-Präparat mit 75 mg) lagen, sind keine Fälle von Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckabfall mit/ohne kurzzeitigen Bewusstseinsverlusten (Synkopen) aufgetreten.

Das Risiko für derartige Effekte, die zum unerwünschten Wirkungsspektrum von Metoprolol im klinisch verwendeten Dosisbereich gehören, kann vor allem durch hohe individuell nicht angepasste Dosierungen hervorgerufen werden. Durch eine kurzzeitige niedrig dosierte Komedikation mit 75 mg Ranitidin sind derartige klinisch bedeutsame Symptome weder dokumentiert noch sind solche Risiken zu erwarten.

Die Ranitidin-induzierte Variabilität der Metoprololkinetik ist insgesamt gering im Vergleich zu den Unterschieden durch Genotypen (CYP2D6-Polymorphismus). Selbst bei Letzteren gibt es widersprüchliche Befunde in Bezug auf die Pharmakodynamik beziehungsweise Inzidenz unerwünschter Wirkungen von Metoprolol bei Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz (17-21). Die klinische Relevanz einer, dosisabhängigen (!), pharmakokinetischen Interaktion infolge der gleichzeitigen Einnahme von 300 mg Ranitidin (verschreibungspflichtig), die hauptsächlich auf einer Inhibition mikrosomaler Leberenzyme beruhen könnte, wird daher allgemein als äußerst gering eingestuft (3) beziehungsweise gar verneint (4); dies gilt umso mehr für die kurzfristige Einnahme eines niedrig dosierten (nicht verschreibungspflichtigen) Ranitidin-Präparates mit nur 75 mg pro Einzeldosis.

Abgesehen von theoretischen Überlegungen mit sehr seltenen Einzelfällen (zum

## Hintergrundinformation

Der emeritierte Professor Dr. Jürgen C. Frölich hatte Ende April in mehreren Fernsehbeiträgen des ZDF behauptet, es gebe eine gefährliche Wechselwirkung zwischen Ranitidin und Metoprolol. Die vermeintliche Interaktion diene als Basis für Testkäufe in 30 Apotheken. Frölich hatte trotz zahlreicher Proteste und Hinweise aus der Fachwelt weiter an seiner Behauptung festgehalten. Der Beitrag und die Einschätzung Frölichs hatte für Verwirrung in Apotheken gesorgt und tausende Patientinnen und Patienten verunsichert.

Inzwischen hat der Sender eine Unterlassungserklärung unterzeichnet und den Beitrag von seiner homepage genommen. Dies erwirkte die ehemalige Präsidentin der Bundesapothekerkammer Magdalene Linz. In dem Beitrag wurde suggeriert, dass angeblich einer der Testkäufe in ihrer Hannoveraner Apotheke stattgefunden hat. Dieser hatte jedoch nachweislich so dort nie stattgefunden.

Beispiel Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom [Syndrom des kranken Sinusknotens] sind keine allgemein erhöhten Patientenrisiken durch die zusätzliche Ranitidin-Einnahme bei einer Dauertherapie mit Metoprolol zu erwarten. Metoprolol ist bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom im Übrigen kontraindiziert; das heißt, es darf gar nicht bei diesen Patienten angewendet werden (11).

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus pharmakokinetischen Interaktionsstudien auf pharmakodynamisch unerwünschte Effekte und Postulierung potenziell lebensbedrohlicher Risiken durch Metoprolol durch die Einnahme von 75 mg Ranitidin im Rahmen der kurzfristigen Selbstmedikation ist daher wissenschaftlich nicht begründet.

Die fragliche Interaktion findet sich daher auch nicht in den aktuellen, von den Zulassungsbehörden geforderten und geprüften Produkt- beziehungsweise Fachinformationen, weder von Metoprolol- (11) noch von Ranitidin-Fertigarzneimitteln (12, 13). Hingegen wird in der Fachinformation von MetoHexal® ausgeführt, dass der H<sub>2</sub>-Blocker und potente Inhibitor des Cytochrom P450-Systems Cimetidin die Wirkung von Metoprolol verstärken kann (11).

Die nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin recherchierten und bewerteten Studien und Publikationen zur poten-

ziellen Arzneimittelinteraktion zwischen Metoprolol und Ranitidin sind inhaltlich und vollständig in der Apothekensoftware (Interaktionsmodul der ABDA-Datenbank), berücksichtigt. Eine darauf aufbauende individuelle Patientenberatung bezüglich der klinischen Relevanz einer Arzneimittelinteraktion zwischen Ranitidin und Metoprolol ist damit gewährleistet. Ein fehlender, genereller Warnhinweis durch die Apothekensoftware ist somit, auch im Sinne einer zu vermeidenden Patientenverunsicherung, begründet.

Prüfungen in weiteren, international renommierten Standardwerken und Faktendatenbanken auf diese potenzielle Interaktion wie Drugdex® (14), Stockley's Drug Interactions (15) sowie Hansten and Horn (16) ergaben auch keine Einstufung der pharmakokinetischen Wechselwirkung von Ranitidin und Metoprolol als klinisch relevant.

Aktuelle Fallberichte oder Publikationen über die behaupteten Risiken infolge einer gleichzeitigen Einnahme eines niedrig dosierten Ranitidin-Präparates (75 mg pro Einzeldosis per os) und Metoprolol (100 mg per os) sind in der weltweit umfassendsten Literaturdatenbank MEDLINE im Zeitraum 1980 bis 2009 nicht identifizierbar (Recherche am 05.05.2009).

## Schlussfolgerung

Es liegt somit keine Evidenz für die klinische Relevanz einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen der kurzfristigen, niedrigdosierten Ranitidin-Selbstmedikation (75 mg p. o.) und einer Dauermedikation mit Metoprolol (Präparat der Stärke 100 mg) vor. /

## Literatur

- Spahn, H., Mutschler, E., Kirch, W., Ohnhaus, E.E., Janisch, H.D.; Influence of ranitidine on plasma metoprolol and atenolol concentrations. *BMJ* 286 (1983): 1546-7 und *BMJ* 287 (1983): 838 (letter).
- Kelly, J.G., Shanks, R.G., McDevitt, D.G.; Influence of ranitidine on plasma metoprolol concentrations. *BMJ* 287 (1983): 1218-1219.
- Kirch, W., Hoensch, H., Janisch, H.D.; Interactions and non-interactions with ranitidine. *Clin. Pharmacokinet.* 9, 6 (1984): 493-510.
- Baciewicz, A.M., Baciewicz, F.A.; Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am. Heart J.* 118, 1 (1989): 144-154.
- Mutschler, E., Spahn, H., Kirch, W.; The interaction between H<sub>2</sub>-receptor antagonists and  $\beta$ -adrenoceptor blockers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 17, Suppl. 1 (1984): 51S-57S.
- Kirch, W., Rämisch, K., Janisch, H.D., Ohnhaus, E.E.; The influence of two histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine, on the plasma levels and clinical effect of nifedipine and metoprolol. *Arch. Toxicol.* 7, Suppl. (1984): 256-259.
- Kelly, J.G., Salem, S.A., Kinney, C.D., Shanks, R.G., McDevitt, D.G.; Effects of ranitidine on the disposition of metoprolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19, 2 (1985): 219-224.
- Kendall, M.J., Laugher, S.J., Wilkens, M.R.; Ranitidine, cimetidine and metoprolol – a pharmacokinetic interaction study. *Gastroenterology* 90 (1986): 1490.
- Toon, S., Davidson, E.M., Garstang, F.M., Batra, H., Bowes, R.J., Rowland, M.; The racemic metoprolol H<sub>2</sub>-antagonist interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 43, 3 (1988): 283-289.
- Chellingsworth, M.C., Laugher, S., Akhlaghi, S., Jack, D.B., Kendall, M.J.; The effects of ranitidine and cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2, 6 (1988): 521-527.
- Fachinformation MetoHEXAL®, Fa. HEXALAG, Stand: Juli 2007.
- Fachinformation Zantic® 75 mg, Fa. GlaxoSmithKline, Stand: November 2001.
- Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® 75 mg Brausetabletten gegen Sodbrennen, Fa. Ratiopharm, Stand: November 2003.
- Drugdex® database, MICROMEDEX®; <http://www.thomsonhc.com> (Online Version, Recherche vom 05.05.2009).
- Stockley, I.H.; *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press, 8th ed. (2007).
- Hansten, P.D.; *Hansten and Horn Drug Interactions. Managing Clinically Important Drug Interactions, Facts and Comparisons*, 04/2003.
- Rau, T., Heide, R., Bergmann, K., Wuttke, H., Werner, U., Feifel, N., Eschenhagen, T.; Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 12, 6 (2002): 465-472.
- Zineh, I., Beitelshes, A.L., Gaedigk, A., Walker, J.R., Pauly, D.F., Eberst, K., Leeder, J.S., Phillips, M.S., Gelfand, C.A., Johnson, J.A.; Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 6 (2004): 536-544.
- Fux, R., Mörike, K., Pröhmer, A.M., Delabar, U., Schwab, M., Schaeffeler, E., Lorenz, G., Gleiter, C.H., Eichelbaum, M., Kivistö, K.T.; Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 78, 4 (2005): 378-387.
- Rau, T., Wuttke, H., Michels, L.M., Werner, U., Bergmann, K., Kreft, M., Fromm, M.F., Eschenhagen, T.; Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 3 (2009): 269-272.
- Sharp, C.F., Gardiner, S.J., Jensen, B.P., Roberts, R.L., Troughton, R.W., Lainchbury, J.G., Begg, E.J.; CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure. *Pharmacogenomics J.* 2009 Apr 14. [Epub ahead of print]

## Anschrift für die Verfasser

Professor Dr. Martin Schulz, Vorsitzender der AMK, Geschäftsführer Arzneimittel der ABDA, BAK und DAV, Jägerstraße 49/50 10117 Berlin