

Twijfel over meerwaarde van ranitidine als onderdeel van premedicatie ter preventie van overgevoelighedsreacties op paclitaxel

M.L. Wielema ^{a*}, H. de Graaf ^b, J. de Groot ^c, J.L.M. Passier ^d en E.N. van Roon ^e

^a Projectapotheeker, Afdeling Farmacie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Internist-oncoloog, Afdeling Interne Geneeskunde/Oncologisch Centrum, Medisch Centrum Leeuwarden.

^c Nurse practitioner, Afdeling Oncologisch Centrum, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d Apotheeker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

^e Ziekenhuisapotheeker-klinisch farmacoloog, Afdeling Farmacie, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: marlous.wielema@znb.nl.

KERNPUNTEN

- Voorafgaand aan toediening van paclitaxel wordt premedicatie geadviseerd met een corticosteroïde (dexamethason), een H₁-receptorblokkerend antihistaminicum (clemastine) en een H₂-antagonist (ranitidine), ter voorkoming van overgevoelighedsreacties op paclitaxel.
- Twee patiënten in het Oncologisch Centrum Leeuwarden vertoonden mogelijk ernstige overgevoelighedsreacties gedurende en na intraveneuze premedicatie met ranitidine.
- De toegevoegde waarde van H₂-antagonisten binnen het huidige premedicatieschema is onvoldoende onderbouwd en het gebruik van ranitidine in deze toepassing behoeft nader onderzoek.

Achtergrond

In de tweedelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom is paclitaxel geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom na het falen van standaard, platinabevattende therapie [1]. In het *Informatorium medicamentorum* treft men onder paclitaxel [2]: "Vanwege het risico op ernstige overgevoelighedsreacties wordt [...] premedicatie geadviseerd met een corticosteroïd (20 mg dexamethason oraal 12 en 6 uur of intraveneus 30-60 min voorafgaand aan de behandeling), een H₁-receptorblokkerend antihistaminicum (bijvoorbeeld 2 mg clemastine intraveneus 30-60 min voorafgaand aan de behandeling) en een H₂-antagonist (bijvoorbeeld 300 mg cimetidine of 50 mg ranitidine intraveneus 30-60 min voorafgaand aan de behandeling)." Toepassing van ditzelfde premedicatieschema wordt eveneens benadrukt in de samenvatting van de productkenmerken van paclitaxel (Taxol) [1]. Van corticosteroïden is bekend dat ze een anti-allergische werking bezitten [3]. H₁-antihistaminica kunnen systemisch worden toegepast ter profylaxe van allergische reacties die berusten op het vrijkomen van histamine [4]. Voorafgaand aan toediening van anaesthetica, oncolytica of contrastmedia worden H₂-antagonis-

ABSTRACT

Hypersensitivity reaction to ranitidine: two case reports and review of the use of H₂-antagonists in prophylactic treatment against hypersensitivity reactions

Early clinical development of paclitaxel was complicated by life-threatening hypersensitivity reactions (HSRs) manifested by hypotension, dyspnoea, angiooedema and urticaria. Prolongation of paclitaxel infusion time and empiric pretreatment with steroids, H₁-antagonists and H₂-antagonists were introduced based on similar regimens that had proven useful in preventing reactions to radiographic contrast media. This regimen has led to a reduction in incidence of HSRs and successful retreatment of patients with prior HSRs to paclitaxel. However, the actual benefit of an H₂-antagonist, such as ranitidine, in the premedication regimen is questionable and may even increase HSRs. On the basis of two case reports and review of literature data, the use of ranitidine in prophylaxis of HSRs should be revised and carefully evaluated in clinical practice. Randomized controlled clinical trials need to be performed to address the benefit of H₂-antagonists in preventing HSRs.

Wielema ML, de Graaf H, de Groot J, Passier JLM, van Roon EN.

Twijfel over meerwaarde van ranitidine als onderdeel van premedicatie ter preventie van overgevoelighedsreacties op paclitaxel.

PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1304.

ten in combinatie met H₁-antagonisten en/of corticosteroïden gebruikt om allergische of pseudoallergische reacties te voorkomen [5-8]. De toepassing van H₂-antagonisten ter profylaxe van overgevoelighedsreacties is echter niet geregistreerd; de middelen in deze groep kennen enkel geregistreerde toepassingen binnen de tractus digestivus [9]. Dit gegeven leidt tot de volgende vragen.

- Wat is de meerwaarde van de toevoeging van ranitidine aan premedicatie ter voorkoming van overgevoelighedsreacties?
- Wat is de veiligheid van deze toepassing?

Dit artikel beschrijft twee casussen van mogelijke overgevoelighedsreacties gedurende en na intraveneuze toediening van ranitidine bij patiënten die werden behandeld met paclitaxel. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van ranitidine ter preventie van overgevoelighedsreacties en wordt de associatie tussen ranitidine en overgevoelighedsreacties onderzocht.

Casusbeschrijvingen

In het Oncologisch Centrum Leeuwarden traden mogelijk bij twee vrouwelijke patiënten, beide thans bekend wegens gemetasta-

seerd ovariumcarcinoom, overgevoeligheidsreacties op gedurende en na intraveneuze toediening van ranitidine voorafgaand aan chemotherapie. De premedicatie bestond uit:

- 30 minuten voorafgaand aan chemotherapie: 2 mg clemastine en 50 mg ranitidine (intraveneuze toediening; bolusvolume 20 ml; toegediend in 3 minuten);
- 15 minuten voorafgaand aan chemotherapie: 8 mg ondansetron en 20 mg dexamethason in NaCl 0,9% (intraveneuze toediening; infuusvolume 100 ml; toegediend in 15 minuten).

Bij beide patiënten bestond de chemotherapie uit intraveneuze toediening van paclitaxel en carboplatine.

Casus 1

Patiënte A, geboren in 1954, ontving in 2005 zes kuren docetaxel + carboplatine eens per drie weken. In 2007 kreeg zij vier cycli van drie kuren paclitaxel + carboplatine. In 2008 werden negen kuren liposomaal doxorubicine + carboplatine toegediend en in februari 2009 werd de patiënte behandeld met oraal etoposide. In augustus 2009 werd opnieuw gestart met paclitaxel + carboplatine. Voorafgaand aan toediening van de derde kuur van de tweede cyclus kreeg de patiënte de eerste klachten van misselijkheid en braken na toediening van clemastine en ranitidine. De kuur kon op dat moment wel worden gegeven. Voorafgaand aan de daaropvolgende kuren traden de reacties ook op, maar de klachten zwakten af en waren acceptabel. In oktober vertoonde de patiënte echter een zeer hevige reactie, gekenmerkt door misselijkheid, braken en aandrang. De patiënte collabeerde na intraveneuze toediening van ranitidine. Na deze reactie werd de ranitidine gestaakt. De daarop volgende kuren, waarbij alleen ranitidine achterwege werd gelaten, zijn zonder problemen verlopen.

Casus 2

Patiënte B, geboren in 1954, ontving in 2007 zes kuren paclitaxel + carboplatine eens per drie weken. In 2008 bestond de chemotherapie uit zes cycli van drie kuren paclitaxel + carboplatine. In 2010 werd opnieuw gestart met paclitaxel + carboplatine. Voorafgaand aan toediening van de derde kuur van de tweede cyclus paclitaxel + carboplatine werd de patiënte gedurende de intraveneuze toediening van ranitidine kortademig en misselijk. De zuurstofsaturatie daalde van ongeveer 94% bij de start van de toediening naar 83% ten tijde van de reacties. Toen de patiënte benauwd werd, is de toediening van ranitidine gestaakt en werd de patiënte behandeld met zuurstof. Na ongeveer 15 minuten verdwenen de reacties en kreeg de patiënte clemastine toegediend. De oncolytica konden vervolgens zonder problemen worden gegeven. De patiënte vertelde achteraf dat ze bij de eerste kuren wel wat klachten van misselijkheid en kortademigheid had, maar de klachten namen binnen een minuut af. Bij de daarop volgende kuren is ranitidine niet toegediend en is het inlopen van de oncolytica zonder problemen verlopen.

Literatuuronderzoek

H₂-antagonisten ter preventie van overgevoeligheidsreacties

Al vroeg werden overgevoeligheidsreacties waargenomen bij tot 40% van de patiënten in klinische fase-I-studies met paclitaxel;

daaronder waren hypotensie, dyspnoe, angio-oedeem en urticaria [10-12]. Het optreden van deze overgevoeligheidsreacties vroegtijdig in de klinische studies heeft geleid tot het empirisch invoeren van een langduriger infusietijd (24 uur) en het introduceren van profylactische medicatie bestaande uit corticosteroiden en histamine-H₁/H₂-antagonisten [10, 12, 13]. De overgevoeligheidsreacties na toediening van paclitaxel leken op reacties die werden gezien na toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (RCM) [10, 12, 13] en om deze reden werd het premedicatieregime gebaseerd op het feit dat profylactische toediening van antihistaminica en hydrocortison de incidentie van anafylactische reacties op jodiumhoudende RCM verminderde [10, 12-15].

Eén studie toonde een als significant aangemerkt reductie in de frequentie van bijwerkingen met anafylactoïde symptomatologie als gevolg van RCM, na premedicatie bestaande uit zowel een H₁-antagonist (clemastine) als een H₂-antagonist (cimetidine) [16]. Er werd geen significant effect waargenomen van premedicatie die bestond uit alleen een H₁-antagonist of alleen prednisolon. Het toedienen van alleen een H₂-antagonist werd echter niet onderzocht, evenmin als drievoudige premedicatie.

Het voornaamste effect van premedicatie met een combinatie van een H₁- en een H₂-antagonist werd waargenomen bij misselijkheid, flush en urticaria; verschijnselen waarbij histamine via beide receptoren een rol kan spelen en waarbij het effect van zowel een H₁- als een H₂-antagonist beduidend meer uitgesproken was dan bij behandeling met enkel een H₁-antagonist [16, 17].

H₂-receptoren in de maag zijn betrokken bij de zuurproductie [18]; H₂-receptoren in de huid worden geacht bij te dragen aan vasodilatatie [19], aangezien toediening van H₂-antagonisten histaminegeïnduceerde flushing van de huid verminderde [20].

In een casusbeschrijving werd een positief effect van cimetidine gevonden bij de behandeling van een ernstige RCM-geïnduceerde anafylactoïde reactie die optrad na premedicatie bestaande uit een corticosteroïde en een H₁-antagonist [21].

Volgens Ring e.a. [16] wijst het geobserveerde effect van premedicatie met zowel een H₁- als een H₂-antagonist op een mogelijke betrokkenheid van histamine als boodschapperstof bij RCM-geïnduceerde anafylactoïde reacties. Omdat toediening van alleen een H₁-antagonist niet tot deze effecten leidde, overwogen zij, als verklaring voor het effect van de combinatie van H₁- en H₂-antagonisten, niet alleen competitieve inhibitie van de verschillende histaminereceptoren, maar ook inhibitie van de vrijgifte van boodschapperstoffen. De auteurs vermelden dat histamine niet de enige boodschapperstof kan zijn bij RCM-geïnduceerde anafylactoïde reacties. In hun studie werd in de H₁/H₂-groep alsnog 6% incidentie van bijwerkingen waargenomen [16].

Invoering van het premedicatieschema alsmede verlenging van de infusietijd van paclitaxel naar 24 uur reduceerde de incidentie van ernstige overgevoeligheidsreacties tot minder dan 5% [22] en leidde tot succesvolle herbehandeling van patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties op paclitaxel hadden vertoond [23-25]. Het premedicatieschema bood evenwel geen volledige bescherming tegen overgevoeligheidsreacties die in verband werden gebracht met paclitaxel [10]. Het is bovendien niet bekend in welke mate de premedicatie zelf de oorzaak was van deze overgevoeligheidsreacties [10].

Verscheidende auteurs concluderen dat cimetidine of ranitidine als profylaxe van overgevoeligheidsreacties geen meerwaarde lijkt te hebben [10, 12]. De literatuur vermeldt dat de toegevoegde waarde van een H₂-antagonist als cimetidine of ranitidine in deze toepassing twijfelachtig is en zelfs het optreden van overgevoeligheidsreacties kan verhogen in vergelijking met een corticosteroïde in combinatie met enkel een H₁-antagonist [10, 12, 15]. Eén artikel beschrijft 8 patiënten die gezamenlijk meer dan 26 cycli paclitaxel via een drie uur durende infusie kregen toegediend, waarvan 5 patiënten (21 cycli) geen H₂-antagonist als premedicatie hadden gekregen. Bij geen van de patiënten traden overgevoeligheidsreacties op [12].

Overgevoeligheidsreacties op ranitidine

Ranitidine is een veel toegepaste H₂-receptorantagonist die in het algemeen goed wordt verdragen [26]. De samenvatting van de productkenmerken van ranitidine (Zantac) vermeldt dat overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, koorts en anafylactische shock) na een enkele parenterale of orale dosis in zeldzame gevallen werden waargenomen in klinische proeven of tijdens de routinebehandeling van patiënten met ranitidine [27]. Het *Farma-therapeutisch Kompas* noemt voor ranitidine onder bijwerkingen: “zelden (0,01-0,1%): overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, jeuk, angioneurotisch oedeem, koorts, bronchospasmen, hypotensie, pijn op de borst” [28]. Voor anafylactische shock wordt een incidentie van < 0,01% vermeld [28].

Er bestaan in de internationale literatuur weinig vermeldingen van *immediate type hypersensitivity reactions* op ranitidine [5]; reacties die zijn gerapporteerd, betreffen astma en rinitis, urticaria en anafylactische shock [8, 29-42]. Deze reacties werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ofwel oraal ofwel parenteraal ranitidine, waaronder patiënten die ranitidine als premedicatie kregen toegediend voorafgaand aan anaesthetica [5] of chemotherapie [8]. Laatstgenoemde casusbeschrijving meldt een anafylactische reactie bij een 63-jarige patiënte met recidieven van endometrisch adenocarcinoom, die ranitidine kreeg toegediend als premedicatie voorafgaand aan chemotherapie met paclitaxel en carboplatine [8]. Eén *case report* beschrijft de dood van een 51-jarige mannelijke patiënt na intraveneuze toediening van 50 mg ranitidine als routinematige postchirurgische profylaxe van een stressulcus [40].

Meldingen bij Lareb

Wat betreft overgevoeligheidsreacties op ranitidine in Nederland, waren er op peildatum 15 augustus 2011 in de bijwerkingendatabank van het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb 15 meldingen geregistreerd waarbij leeftijd en geslacht bekend waren. Deze meldingen hadden betrekking op onder andere angio-oedeem (12 keer gemeld) en urticaria (3 keer gemeld).

Door berekening van de *reporting odds ratio* (ROR) is een disproportionaliteitsanalyse uitgevoerd. Als de benedengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) van deze ROR boven 1 ligt, komt de associatie statistisch significant vaker in de Lareb-databank voor dan op grond van het toeval mag worden verwacht; de associatie is dan disproportioneel [43]. De ROR geeft hiermee een aanduiding dat er mogelijk een oorzakelijk verband bestaat tussen

de gemelde bijwerking en het betrokken geneesmiddel, maar vormt geen onomstotelijk bewijs hiervoor.

Voor de associatie tussen ranitidine en de hiervoor genoemde bijwerkingen, in verhouding tot het totaal aantal meldingen voor deze bijwerkingen in de databank, werd een ongecorrigeerde ROR van 2,3 (BI95 1,4-4,0) berekend. Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht werd dezelfde ROR gevonden.

Daarnaast is voor beide casussen een causaliteitsscore berekend aan de hand van het Naranjo-algoritme [44]. Dit algoritme vormt een systematische maat om gestructureerd de causaliteit te beoordelen van een verband tussen een vermeende bijwerking en de blootstelling aan een geneesmiddel [44]. Volgens dit algoritme leveren beide casussen een Naranjo-score van 6 op, waarmee de causaliteit van de overgevoeligheidsreacties als bijwerking op ranitidine wordt geassocieerd als *probable*, de een na hoogste waardering voor de causaliteit in de klassen *doubtful-possible-probable-definite*.

Mechanisme

Twee *case reports* beschrijven het stijgen van de plasmahistamineconcentratie direct na snelle (binnen 30 seconden) intraveneuze toediening van cimetidine en ranitidine [45, 46], hoewel een specifiekere detectiemethode dit fenomeen ontkracht [47]. De stijging in de plasmahistamineconcentratie werd bovendien niet waargenomen wanneer de injectie langzaam werd toegediend [46]. De samenvatting van de productkenmerken van ranitidine benadrukt eveneens het hanteren van langzame toediening (gedurende 2 minuten) [27]. Sommige *case reports* vermelden positieve huidreacties op ranitidine [5, 8, 33-35, 37-39], wat suggereert dat een H₂-antagonist overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken via een IgE-gemedieerd mechanisme. In één geval konden specifieke IgE-antilichamen worden gedetecteerd [37]. Ook *oral challenge tests* met ranitidine gaven positieve reacties [30, 33, 36, 40].

Beschouwing

De rol van H₂-receptorantagonisten in het premedicatieschema ter voorkoming van overgevoeligheidsreacties blijkt controversieel. Het profylactische gebruik van een H₂-antihistaminicum in combinatie met een H₁-antihistaminicum zou een betere bescherming geven tegen overgevoeligheidsreacties, hoewel andere bewijzen deze hypothese niet ondersteunen.

Uit het literatuuroverzicht en de in dit artikel beschreven casussen blijkt dat de meerwaarde van de toevoeging van ranitidine aan premedicatie twijfelachtig is en dat ranitidine zelfs overgevoeligheidsreacties kan uitlokken. De associatie tussen allergische reacties en ranitidine komt in de Lareb-bijwerkingendatabank significant vaker voor dan de associatie tussen allergische reacties en andere middelen.

Het bovenstaande leidt tot de aanbeveling dat het gebruik van ranitidine als premedicatie ter preventie van overgevoeligheidsreacties moet worden onderzocht en heroverwogen.

LITERATUUR

- 1 Samenvatting van de productkenmerken – Taxol 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie. Woerden: Bristol-Myers Squibb; 2008.

- 2 Paclitaxel. In: *Informatarium Medicamentorum 2012*. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2012. p. 972-4.
- 3 Hormonen en stofwisseling – Glucocorticoiden. In: van Loenen AC, Sitsen JMA, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2010 mei 22.
- 4 Middelen bij allergische aandoeningen – Antihistaminica (H1-receptorantagonisten). In: van Loenen AC, Sitsen JMA, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2010 mei 22.
- 5 Foti C, Cassano N, Panebianco R, Calogiuri GF, Vena GA. Hypersensitivity reaction to ranitidine: description of a case and review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(3):414-6.
- 6 Kimura K, Adachi M, Kubo K. H1- and H2-receptor antagonists prevent histamine release in allergic patients after the administration of midazolam-ketamine. A randomized controlled study. *Inflamm Res*. 1999 mrt;48(3):128-32.
- 7 Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):1-11.
- 8 Thurot-Guillou C, Bourrain JL, Jacquier JP, Beani JC. Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. *Eur J Dermatol*. 2007 mrt-apr;17(2):170-1.
- 9 Tractus digestivus – H2-receptorantagonisten. In: van Loenen AC, Sitsen JMA, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2010 mei 22.
- 10 Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. 1990 jul;8(7):1263-8.
- 11 Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993 aug;20(4 Suppl 3):1-15.
- 12 Boehm DK, Maksymiuk AW. Paclitaxel premedication regimens. *J Natl Cancer Inst*. 1996 apr 3;88(7):463-5.
- 13 Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1997 jun;8(6):611-4.
- 14 Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 apr;77(4):630-4.
- 15 Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. *Arch Intern Med*. 1985 dec;145(12):2197-200.
- 16 Ring J, Rothenberger KH, Clauss W. Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusion by combined histamine H1- and H2-receptor antagonists: results of a prospective controlled trial. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1985;78(1):9-14.
- 17 Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med*. 2000 nov;36(5):462-8.
- 18 Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature*. 1972 apr 21;236(5347):385-90.
- 19 Greaves M, Marks R, Robertson I. Receptors for histamine in human skin blood vessels: a review. *Br J Dermatol*. 1977 aug;97(2):225-8.
- 20 Wyllie JH, Hesselbo T, Black JW. Effects in man of histamine H2-receptor blockade by burimamide. *Lancet*. 1972 nov 25;2(7787):1117-20.
- 21 Myers GE, Bloom FL. Cimetidine (Tagamet) combined with steroids and H1 antihistamines for the prevention of serious radiographic contrast material reactions. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1981;7(1):65-9.
- 22 Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol*. 1994 dec;12(12):2654-66.
- 23 Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. Premedication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):666-72.
- 24 Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecol Oncol*. 1998 jan;68(1):25-8.
- 25 Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Semin Oncol*. 1997 dec;24(6 Suppl 19):S19-13-5.
- 26 Mills JG, Koch KM, Webster C, Sirgo MA, Fitzgerald K, Wood JR. The safety of ranitidine in over a decade of use. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 feb;11(1):129-37.
- 27 Samenvatting van de productkenmerken – Zantac Injectie, oplossing voor injectie 50 mg/2 ml. Zeist: GlaxoSmithKline; 2012.
- 28 Ranitidine. In: van Loenen AC, Sitsen JMA, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2010 mei 22.
- 29 Martínez AJ, Callejo Melgosa A, Fuentes GM, Martín García C. Rhinitis and asthma due to ranitidine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(2):142-3.
- 30 Picardo M, Santucci B. Urticaria from ranitidine. *Contact Dermatitis*. 1983 jul;9(4):327.
- 31 Greer IA, Fellows K. Anaphylactoid reaction to ranitidine in labour. *Br J Clin Pract*. 1990 feb;44(2):78.
- 32 Barry JE, Madan R, Hewitt PB. Anaphylactoid reaction to ranitidine in an obstetric patient. *Anaesthesia*. 1992 apr;47(4):360-1.
- 33 Lázaro M, Compaired JA, De La Hoz B, et al. Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy*. 1993 jul;48(5):385-7.
- 34 Powell JA, Maycock EJ. Anaphylactoid reaction to ranitidine in an obstetric patient. *Anaesth Intensive Care*. 1993 okt;21(5):702-3.
- 35 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Loppinet V, Grandidier S. Cross-allergy to ranitidine and nizatidine. *Allergy*. 2000 jul;55(7):682-3.
- 36 Kaneko K, Maruta H. Severe anaphylactoid reaction to ranitidine in a parturient with subsequent fetal distress. *J Anesth*. 2003;17(3):199-200.
- 37 Koh YI, Park HS, Choi IS. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. *Allergy*. 2006 feb;61(2):269-70.
- 38 Demirkan K, Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 case reports and review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(3):203-9.
- 39 Rethnam U, Yesupalan RS. Anaphylactic reaction associated with ranitidine in a patient with acute pancreatitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2007 aug 31;1:75.
- 40 Oliva A, Partemi S, Arena V, et al. Fatal injection of ranitidine: a case report. *J Med Case Rep*. 2008 jul 17;2:232.
- 41 Walker AI, Werfel S, Kick G, Przybilla B. Repeated anaphylactic responses induced by oral challenge with ranitidine. *Acta Derm Venereol*. 2010 mrt;90(2):189.
- 42 Song WJ, Kim MH, Lee SM, et al. Two cases of h(2)-receptor antagonist hypersensitivity and cross-reactivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 apr;3(2):128-31.
- 43 Diemont WL, van Puijenbroek EP, van Grootheest AC. Het duiden van een associatie. *Renale bijwerkingen van geneesmiddelen*. Pharm Weekbl. 2001;136(36):1354-8.
- 44 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 aug;30(2):239-45.
- 45 Lorenz W, Doenicke A, Schoening B, Neugebauer E. The role of histamine in adverse reactions to intravenous agents. In: Thornton JA, red. *Adverse reactions of anaesthetic drugs*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1981. p. 169-238.
- 46 Parkin JV, Ackroyd EB, Glickman S, Hobsley M, Lorenz W. Release of histamine by H2-receptor antagonists. *Lancet*. 1982 okt 23;2(8304):938-9.
- 47 Czerwonka R, Tsikas D, Brunner G. Release of histamine by H2-receptor antagonists? *Lancet*. 1987 jul 25;2(8552):216-7.