Notfall Rettungsmed 2020 · 23:270–275
<https://doi.org/10.1007/s10049-019-00646-x>
 Online publiziert: 30. September 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

L. Schäfer¹ · P. Schmidt¹ · L. M. Schiefer¹ · M. Sareban² · F. Macholz¹ · M. M. Berger¹

¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

² Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin, Salzburg, Österreich

Pharmakologische Eigenschaften von Notfallmedikamenten unter Extrembedingungen

Notfallmedikamente kommen an sämtlichen Orten dieser Erde und unter verschiedensten Umweltbedingungen zum Einsatz. Sie stellen einen elementaren Bestandteil der Ausrüstungslisten in der beruflich organisierten Rettungsmedizin sowie bei Expeditionen oder Fernreisen dar. Selbst bei Reisen in den Weltraum zur Erforschung extraterrestrischen Lebensraums gehören Notfallmedikamente zur Standardausrüstung der Astronauten [27]. Durch die zum Teil extremen Temperaturunterschiede an diesen Orten werden hohe Anforderungen an die Stabilität und die pharmakologischen Eigenschaften dieser Medikamente gestellt. In den Westalpen werden etwa zwei Drittel aller Rettungseinsätze bei Temperaturen <0 °C durchgeführt [18], wobei auch in den Ostalpen gelegentlich Lufttemperaturen von <–50 °C (Grünloch, Österreich) gemessen werden. In Spanien hingegen betragen die Temperaturen regelmäßig >45 °C und können in Notfalltaschen von Rettungshubschraubern sogar bis auf +80 °C ansteigen [28]. Auch in den Medikamentenampullen deutscher Rettungswagen treten mitunter Temperaturschwankungen von –13,2 °C bis +50,6 °C auf [14]. Solche Temperaturen beeinflussen nicht nur die Stabilität der Medikamente, sondern auch die Funktionen des menschlichen Organismus. Entsprechend können sich die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer verabreichten Substanz an verschiedenen Orten dieser Erde erheblich unterscheiden. Über die konkreten Effekte extremer Umweltbedingungen auf die pharmakologischen Eigenschaften von Notfallmedika-

menten gibt es kaum Daten, obwohl diese von erheblicher klinischer Relevanz sind. Diese Übersicht soll dazu dienen, den aktuellen Kenntnisstand der notfallmedizinischen Pharmakotherapie unter Extrembedingungen darzustellen.

Medikamentenhaltbarkeit

Die meisten Notfallmedikamente sind gemäß ihrer Zulassungsaufgaben innerhalb eines Temperaturbereichs zwischen +8 und +25 °C zu lagern und zu verabreichen. Außerhalb dieses Temperaturbereichs können chemische Reaktionen wie Oxidation, Hydrolyse und Dekarboxylierung auftreten und die Haltbarkeit von Medikamenten unvorhersehbar verkürzen [19]. Definiert ist die Haltbarkeit eines Medikaments als ein Wirkverlust von maximal 5% unter den für das Medikament vorgesehenen standardisierten Lagerungsbedingungen [12]. In Anbetracht der extremen Temperaturschwankungen in Rettungsmitteln ist die Haltbarkeit der mitgeführten Medikamente vielfach unklar. Diese Unsicherheit findet bei der Medikamentenapplikation jedoch kaum Berücksichtigung. Zwar kann die Haltbarkeit eines Medikaments durch In-vitro-Tests unter definierten Bedingungen bestimmt werden. Inwieweit die unter standardisierten Bedingungen bestimmte Haltbarkeit auch unter den täglich variierenden präklinischen – und zum Teil extremen – Umweltbedingungen zutrifft, ist jedoch weitgehend unbekannt.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei Hypo- und Hyperthermie

Umweltfaktoren wie Hitze oder Kälte beeinflussen nicht nur die Haltbarkeit sowie die Wirkung einer Substanz im Organismus (Pharmakodynamik), sondern ebenso die Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt (Pharmakokinetik). Beispielsweise kommt es bei unterkühlten Patienten zu einer Vaskokonstriktion mit Zentralisation des Blutvolumens bei gleichzeitig gestörter Mikroperfusion. Diese Blutumverteilung führt in den zentral noch perfundierten Kompartimenten zu einer relativen Hypervolämie mit entsprechenden Effekten auf die Plasmakonzentration applizierter hydrophiler und lipophiler Medikamente [25]. Diese zentrale relative Hypervolämie scheint die Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) zu unterdrücken, wodurch bei längerer Kälteexposition neben tubulären Wasser- und Elektrolytverlusten eine „Kälte-diurese“ (bis zu 3,5-fache Zunahme der Urinmenge) auftritt [4, 23]. Weiterhin kommt es zur Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extravaskulär [5], was zu einem weiteren Anstieg hydrophil gelöster Substanzen im Plasma mit potenziell toxischer Medikamentenwirkung führt. Im Rahmen einer Wiedererwärmung kommt es dann zu einer zunehmenden Vasodilatation, mit Wiedereröffnung zuvor verengter peripherer Gefäße. Dadurch vergrößert sich das Verteilungsvolumen und kann eine Unterdosierung an den zentralen Organen resultieren.

Tab. 1 Ausgewählte Narkosemittel

Medikament	Hitzestabilität	Kältestabilität	UV-Stabilität	Wechselintervall ^a
<i>Opiode</i>				
Fentanyl	Stabil [19]	Relativ stabil (4 °C) [19]	N. u.	Nach Hitzestress jährlich [19]
Hydromorphon	Relativ stabil [1]	Stabil (–20 °C) [1]	N. u.	N. u.
Morphin	Relativ stabil [1]	Stabil (–20 °C) [1]	N. u.	N. u.
Piritramid	Instabil [19]	Instabil [19]	N. u.	Lagerung außerhalb Klinik nicht empfohlen [19]
Antagonist Naloxon	Stabil (+70 °C) [16, 19, 30]	Stabil (–20 °C) [1, 19]	N. u.	N. u.
<i>Hypnotika</i>				
Etomidate	N. u.	Instabil [19]	N. u.	N. u.
(S-)Ketamin	Stabil (+40 °C) [19]	Stabil (–15 °C) [19]	N. u.	N. u.
Midazolam	Instabil [1, 8] bis relativ stabil (30 °C) [19, 21]	Stabil [19]	N. u.	Einmal jährlich [19]
Propofol	Relativ stabil (+30 °C) [13]	Konglomerate nach Gefrieren [13, 17]	N. u.	Nach Gefrieren [16, 21]
Thiopental	Stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
<i>Sedativa</i>				
Clonazepam	N. u.	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Diazepam	Stabil [19]	Relativ stabil [25]	N. u.	N. u.
Lorazepam	Relativ stabil (<30 °C) [11, 21]	Stabil [19]		Bei >30 °C Austausch alle 30–60 Tage
Antagonist Flumazenil	N. u.	Stabil [19]		
<i>Muskelrelaxanzien</i>				
Rocuronium	N. u.	N. u.		N. u.
Succinylcholin	Relativ instabil [19]	Relativ stabil [6, 19]		Jährlich und nach Hitzestress [19]

N. u. Nicht untersucht

^aEmpfohlenes verkürztes Wechselintervall

Bei Hypothermie ist zusätzlich der hepatische Metabolismus reduziert, wodurch die Medikamentenelimination in Abhängigkeit des hepatischen Blutflusses, der intrinsischen Clearance und der Rate der Proteinbindung verlangsamt und eine Überdosierung weiter begünstigt wird [31]. Wird unter diesen Bedingungen ein Prodrug (z. B. Tramadol und Codein) verabreicht, kann durch eine unzureichende Umwandlung der verabreichten Substanz in die eigentliche Wirksubstanz jedoch auch eine Unterdosierung resultieren. Das Risiko entsprechender Fehldosierungen ist insbesondere bei Medikamenten mit hoher Metabolisierungsrate und geringer therapeutischer Breite erhöht [31]. So wurde beispielsweise für Morphin bei einer Körpertemperatur von 30 °C eine höhere Rate an Nebenwirkungen im Sinne einer arteriellen Hypotension beobachtet [2]. Ein Abschätzen der unter hypothermen Bedingungen mit einer bestimmten Dosis zu erreichenden Plasma-

konzentrationen ist unter präklinischen Bedingungen nahezu unmöglich. Um toxische Wirkungen zu minimieren, ist somit das vorsichtige Titrieren anhand der klinischen Wirkung sinnvoll. Dies gilt insbesondere für Medikamente mit mehreren aktiven Metaboliten, wie z. B. Lidocain und Midazolam. Deshalb sind Pharmaka, die nicht inaktiviert oder nur durch einen einzigen hepatischen Metabolisierungsschritt inaktiviert werden, in einer solchen Situation zu bevorzugen (z. B. Lorazepam und Clonazepam im Gegensatz zu den meisten anderen Benzodiazepinen; [31]). Trotz dieser Überlegungen ist die Applikation von Medikamenten bei hypothermen Patienten vielfach unumgänglich. In den aktuellen Leitlinien des European Resuscitation Councils ist dieser Aspekt dahingehend verankert, dass es unter Reanimation hypothermer Patienten mit einer Körperkerntemperatur (KKT) von <30 °C gerechtfertigt ist, Reanimationsmedikamente wie Adrenalin nicht

zu applizieren und bei einer KKT von 30–35 °C die Applikationsintervalle zu verdoppeln [29].

Einen klinischen Ansatz, der Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik und -dynamik bei unterkühlten Patienten erlaubt, stellt die therapeutische Hypothermie dar, wie sie beispielsweise in der Kardioanästhesie durchgeführt wird. So ist die Clearance von Medikamenten mit hoher Eliminationsrate, wie z. B. von Fentanyl oder Propofol, unter Hypothermiebedingungen signifikant reduziert, was auf eine Reduktion der Leberperfusion und des hepatischen Stoffwechsels zurückzuführen ist [33]. Ferner weist Propofol bei kontinuierlicher Applikation und einer KKT von 34 °C eine im Vergleich zu Normothermie um 28 % erhöhte Plasmakonzentration auf [20].

Unter Hyperthermie finden sich grundsätzlich die gegenteiligen Effekte, die oben für die Hypothermie beschrieben wurden. Zusätzlich gilt zu berücksichtigen, dass das mit Sonnen-

strahlung einhergehende UV-Licht bei einigen Medikamenten, wie Nifedipin, Nitroglycerin, Theophyllin und Insulin, abhängig von der Dauer der Lichteinwirkung zur Wirkungsabschwächung bis hin zum Wirkverlust führen kann [19]. Dies ist insbesondere bei einer kontinuierlichen Applikation im Vergleich zu einer Bolusgabe zu beachten. Auch können thermischer Stress sowie UV-Licht die Entstehung untypischer und ggf. toxischer Abbauprodukte begünstigen. Garg et al. analysierten die Abbauprodukte, die nach thermischer Schädigung von Fentanyl entstanden [9]. Dabei zeigte sich, dass 3 von 5 entstandenen Abbauprodukten bisher unbekannt waren. Ob diese Abbauprodukte mögliche toxische Wirkungen entfalten können ist jedoch unklar [9]. Auch die beschleunigte Degradation von Midazolam zeigte, dass thermischer Einfluss zu einem signifikanten Wirkverlust führt und bisher nicht beschriebene Abbauprodukte hervorrufen kann [8].

Austauschintervalle

Da die Effekte thermischen Stresses und weiterer Umwelteinflüsse auf die Haltbarkeit von Medikamenten kaum abgeschätzt werden können, sollten präklinisch mitgeführte Medikamente in kürzeren Zeitintervallen ausgetauscht werden, als dies von den Herstellern für Standardbedingungen empfohlen wird [19]. Dies erscheint umso wichtiger, als dass zum Teil erhebliche Kontroversen bezüglich der Auswirkungen eines thermischen Stresses auf die Medikamentenwirkung bestehen. Während einige Autoren davon ausgehen, dass Midazolam eine hohe Temperaturstabilität aufweist [19, 21], postulieren andere Autoren eine geringe Stabilität und beschreiben einen Wirkverlust von 50 % nach 4 Wochen bei 45 °C [1]. Im Gegensatz dazu scheint Einigkeit über die relativ große Hitze-stabilität von Hydromorphon und Morphin zu bestehen [1]. Auch Adrenalin ist trotz hitzeinduzierter Wirkabschwächung [26] bis +70 °C relativ stabil [19]. Die Potenz von Atropin nimmt nach bereits 2 Wochen bei Hitzeexposition von 45 °C hingegen soweit ab, dass keine Wirkung mehr nachweisbar ist [1]. Demge-

Notfall Rettungsmed 2020 · 23:270–275 <https://doi.org/10.1007/s10049-019-00646-x>
© Der/die Autor(en) 2019

L. Schäfer · P. Schmidt · L. M. Schiefer · M. Sareban · F. Macholz · M. M. Berger

Pharmakologische Eigenschaften von Notfallmedikamenten unter Extrembedingungen

Zusammenfassung

Notfallmedikamente kommen an nahezu allen Orten dieser Erde zum Einsatz. Damit werden sie unterschiedlichsten Umweltbedingungen (Kälte, Hitze, direkte Sonneneinstrahlung) ausgesetzt. Sämtliche Daten zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Medikamentensicherheit und -haltbarkeit werden jedoch unter standardisierten Bedingungen erhoben, die sich von den Anwendungsbedingungen in der Notfallmedizin erheblich unterscheiden können. Durch die Kälte bei Wintereinsätzen im Gebirge können ebenso wie bei Einsätzen in großer Hitze und bei direkter Sonnenexposition chemische Reaktionen entstehen, welche die Eigenschaften der Medikamente bis hin zur kompletten Wirkungslosigkeit verändern können. Zusätzlich können Unterkühlung oder Überhitzung des Patienten zu einer Zentralisation bzw. Vasodilatation führen und damit das pharmakologische Verteilungsvolumen erheblich verändern,

woraus Unter- bzw. Überdosierungen resultieren können. Gleichzeitig kann durch einen temperaturbedingt veränderten Metabolismus die Konjugation und Elimination von Medikamenten beeinflusst sein und zu einer unvorhersehbaren Verlängerung der Medikamentenwirkung führen. Trotz der erheblichen klinischen Relevanz dieser Thematik existieren bisher kaum Daten zu den konkreten Effekten extremer Umweltbedingungen auf die pharmakologischen Eigenschaften von Notfallmedikamenten. Diese Übersicht soll dazu dienen, den aktuellen Kenntnisstand der notfallmedizinischen Pharmakotherapie unter Extrembedingungen darzustellen.

Schlüsselwörter

Notfallmedizin · Medikamentenlagerung · Pharmakokinetik · Pharmakodynamik · Extreme Umweltbedingungen

Pharmacological properties of emergency drugs under extreme conditions

Abstract

Emergency drugs are used on nearly all places on the earth and are therefore frequently administered under extreme climate conditions (heat, cold, and ultraviolet light). Data acquisition regarding the pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety, and durability of a drug are usually assessed under standardized conditions that may significantly differ from the climate conditions at which the drugs are used in emergency situations. The cold during mountain emergency operations in the winter as well as the heat and direct sunlight exposure in the summer may lead to chemical reactions that alter the drug properties up to complete ineffectiveness. Moreover, hypothermia and hyperthermia of the patient may induce vasoconstriction (centralization of the

circulation) or vasodilation, thereby changing the drug's volume of distribution with the risk of under- or overdosing. Also, temperature-induced changes in metabolism may affect the conjugation and elimination of drugs and result in an unexpected long-lasting duration of action. Despite its clinical relevance, only little data is available on the effect of climate conditions on the pharmacological properties of drugs. This review provides a summary of the current knowledge on this topic with a special focus on drugs that are used in emergency medicine.

Keywords

Emergency medicine · Drug storage · Pharmacodynamics · Pharmacokinetics · Extreme environments

genüber sind Präparate in Pulverform, wie z. B. Thiopental und Antibiotika, welche vor der Applikation aufgelöst werden müssen, kälteresistenter als flüssige Medikamente. Die Hitzeresistenz hingegen hängt primär von dem jeweiligen Wirk-

stoff selbst ab [19]. Die **Tab. 1, 2 und 3** geben eine Übersicht über die thermische Stabilität der wichtigsten Medikamente.

Zusätzlich zum regelmäßigen Austausch der Medikamente sollten weitere allgemeine Regeln beachtet werden.

Tab. 2 Kardiovaskuläre Medikamente

Medikament	Hitze­stabilität	Kälte­stabilität	UV-Stabilität	Wechselintervall ^a
Adenosin	Relativ stabil (+40 °C) [19]	Relativ stabil [19]	N. u.	Jährlich
Adrenalin	Stabil [10, 16, 19]	Stabil [16]	Geringer Wirkverlust	Jährlich, bei Trübung
Ajmalin	Relativ instabil ^b [19]	N. u.	N. u.	Einmal im Sommer, bei Gelbfärbung [19]
Akrinor	N. u.	N. u.	N. u.	Bei Verfärbung
Amiodaron	Stabil [32]	N. u.	N. u.	N. u.
Atropin	Sehr instabil [1] stabil [16, 19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Clonidin	N. u.	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Dobutamin	Stabil (+70 °C) [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Lidocain	Stabil (–20 bis 70 °C) [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Metoprolol	Stabil [19, 30]	Stabil [19, 30]	N. u.	N. u.
Nifedipin	Relativ instabil ^c [19, 30]	Stabil [19, 30]	Instabil [19]	Einmal im Sommer [19]
Noradrenalin	N. u.	N. u.	N. u.	N. u.
Nitroglycerin	Stabil ^d [19]	Stabil [19]	Instabil [19]	Bei Entstehung feiner Tropfen nach langem Hitze­stress [19]
Urapidil	Relativ stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	Nach längerem Hitze­stress, mindestens einmal pro Sommer [19]

N. u. Nicht untersucht

^aEmpfohlenes verkürztes Wechselintervall

^bAjmalin kann bei Lagerung bis +40 °C für 6 Monate verwendet werden

^cKapseln von Nifedipin können durch Hitze­stress schmelzen und die Applikation unmöglich machen. Gefrorene Kapseln sind sehr instabil

^dNitroglycerin-Spray ist hitze­stabil, in Nitroglycerin-Kapseln verdampft der Wirkstoff unter Hitze­stress

Tab. 3 Weitere ausgewählte Notfallmedikamente

Medikament	Hitze­stabilität	Kälte­stabilität	UV-Stabilität	Wechselintervall ^a
Acetylsalicylsäure	Relativ stabil (30 °C) [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Butylscopolamin	Stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Dexamethason	Relativ stabil [30]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Furosemid	Stabil [30]	Stabil Instabil wenn gefroren [19]	N. u.	Nach Gefrieren [19]
Insulin	Relativ instabil [19]	Instabil [19]	UV-sensibel [19]	Nach jeglichem thermi- schem oder UV-Stress [19]
Heparin	Relativ stabil [19]	Relativ instabil [19]	N. u.	Nach Gefrieren [19]
Metamizol	Stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Metoclopramid	Stabil (+60 °C) [19]	Stabil [19]	Instabil [19]	N. u.
Ondansetron	Stabil [1]	Stabil [3]	N. u.	N. u.
Physostigmin	N. u.	Instabil [19]	N. u.	N. u.
(Methyl-)Prednisolon	Stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
Ranitidin	Relativ stabil [19]	Stabil [19]	N. u.	N. u.
rTPA, Alteplase	Relativ stabil (40 °C) [19]	Instabil [19]		Nach Hitze­stress [19]
Salbutamol	Stabil [22]	Stabil [22]	N. u.	N. u.

N. u. Nicht untersucht

^aEmpfohlenes verkürztes Wechselintervall

Glasampullen, die einmal gefroren waren, sollten ersetzt werden, da durch das Frieren des Glases feine Haarrisse entstehen können, die mit bloßem Auge nicht sichtbar sind und das Risiko feiner Glassplitter im Ampulleninhalt erhöhen. Ist das Ersetzen der Ampulle nicht

möglich, so sollte diese gründlich auf Haarrisse inspiziert und anschließend langsam wiedererwärmt werden. Auf eine Wiedererwärmung im Mund sollte selbstverständlich verzichtet werden, da die Wiedererwärmung zu einer Ausdehnung des Ampulleninhalts führt und die

vorgeschädigte Ampulle leicht bersten kann.

Ebenso ist vor der intravenösen Applikation von einmal gefrorenen und wiedererwärmten Emulsionen Vorsicht geboten, wie beispielsweise Propofol, da durch das Gefrieren Konglomerate der

lipophilen Phase entstehen können, die nach Injektion Lungenembolien auslösen können [13, 17]. Auch proteinhaltige Medikamente sollten nach Exposition <4 °C nicht verwendet werden. Dies gilt beispielsweise für Insulin, welches als Protein nicht nur bei Kälteexposition denaturiert, sondern zusätzlich UV-Licht-sensitiv ist und bei Temperaturen >40 °C seine Wirkung verliert [19]. Auf diese Eigenschaften sollten insulinpflichtige Diabetiker aufmerksam gemacht werden, insbesondere wenn ein Aufenthalt in entsprechend kalten oder warmen Gegenden bevorsteht.

Weitere Besonderheiten unter Extrembedingungen

Temperaturabhängige Dosierunterschiede finden sich bei Druckgasinhalatoren, die zur Therapie des Asthmas oder bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen zum Einsatz kommen. So nimmt die Applikationsdosis eines Sprühstoßes mit zunehmender Umgebungs- und Inhalatortemperatur zu, und bei fallender Temperatur um bis zu 70 % ab [22]. Die Verwendung unter Raumtemperatur nach vorangegangenem Hitzestress ist in der Regel jedoch sicher und zuverlässig möglich [15]. Zu beachten ist ferner die Explosionsgefahr, welche besteht, wenn im Inhalator eine Temperatur von >50 °C erreicht wird [19].

Bezüglich der Anwendung von Infusionen gilt zu beachten, dass in einer kalten Umgebung die Infusionsleitung inklusive der darin befindlichen Flüssigkeit gefrieren kann. In der präklinischen Notfallmedizin im Gebirge wird zumindest bei winterlichen Temperaturen auf den Einsatz von Infusionslösungen daher weitestgehend verzichtet, zumal die Wiedererwärmung eines Patienten durch Infusionslösungen nicht möglich ist. Auch gilt zu bedenken, dass ein suffizienter Volumenersatz aus einer Rucksackapotheke im Falle einer präklinischen Hypovolämie nicht praktikabel ist [19]. So führt die intravenöse Gabe von 500 ml einer 40 °C warmen Flüssigkeit bei einem Patienten mit einer Körpertemperatur von 30 °C und einem Körpergewicht von ca. 70 kg zu einer Aufwärmung von weniger als 0,2 °C [24].

Nur wenig Daten bestehen dazu, inwieweit die Art des Transports die Pharmakodynamik und -kinetik eines Medikaments beeinflussen kann. De Winter et al. untersuchten den Einfluss von Vibration, wie sie für Helikopterflüge typisch ist, auf die Medikamentenwirkung von Cisatracurium, Succinylcholin und Albumin, wobei sie keinen Wirkungsverlust feststellen konnten [6]. Auch der rekombinante Plasminogenaktivator (rPTA) zeigte nach Helikopterflügen keine Wirkungsveränderungen [7]. Ob die pharmakologischen Eigenschaften anderer Medikamente durch Vibration bzw. durch andere Transportmethoden klinisch relevant verändert werden, ist bis dato nicht untersucht.

Fazit

Über die Effekte von thermischem Stress, UV-Licht und anderen Umweltfaktoren auf die pharmakologischen Eigenschaften von Notfallmedikamenten liegen trotz der erheblichen klinischen Relevanz kaum Daten oder Erfahrungen vor. Hitze und Kälte stellen wichtige Stressoren dar, welche die Pharmakokinetik und -dynamik der meisten Medikamente erheblich beeinflussen können. Aufgrund fehlender Möglichkeiten, Änderungen der pharmakologischen Eigenschaften präklinisch zu erfassen, sind einige Grundsätze zu beachten: Notfallmedikamente sollten nicht der prallen Sonne oder heißen Oberflächen ausgesetzt werden. Insbesondere bei kalten Temperaturen sollte eine Lagerung der Medikamente auf dem Boden vermieden werden, da die Bodentemperatur im Winter deutlich niedriger als die Lufttemperatur sein kann. Die klinische Beurteilung der Medikamentenwirkung mit Titration der Dosis ist unter diesen Bedingungen von besonderer Bedeutung. In jedem Fall sollten nach thermischem Stress verkürzte Intervalle eingehalten werden, nach denen ein Austausch der Medikamente erfolgt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. L. Schäfer

Universitätsklinik für Anästhesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich
l.schaefer@salk.at

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schäfer, P. Schmidt, L. M. Schiefer, M. Sareban, F. Macholz und M. M. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keinerlei Studien, weder am Menschen noch im Tierversuch durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Armenian P, Campagne D, Stroh G et al (2017) Hot and cold drugs: national park service medication stability at the extremes of temperature. *Prehosp Emerg Care* 21:378–385
2. Bansinath M, Turndorf H, Puig MM (1988) Influence of hypo and hyperthermia on disposition of morphine. *J Clin Pharmacol* 28:860–864
3. Bosso JA, Prince RA, Fox JL (1992) Stability of ondansetron hydrochloride in injectable solutions at –20, 5, and 25 °C. *Am J Health Syst Pharm* 49:2223–2225
4. Cupples WA, Fox GR, Hayward JS (1980) Effect of cold water immersion and its combination with alcohol intoxication on urine flow rate of man. *Can J Physiol Pharmacol* 58:319–321
5. D'amato HE, Hegnauer AH (1953) Blood volume in the hypothermic dog. *Am J Physiol* 173:100–102
6. De Winter S, Bronselaer K, Vanbrabant P et al (2016) Stability of drugs used in helicopter air medical emergency services: an exploratory study. *Air Med J* 35:247–250
7. Faine BA, Dayal S, Kumar R et al (2018) Helicopter "drip and ship" flights do not alter the pharmacological integrity of rtPA. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:2720–2724
8. Feng X, Du G, Hou T et al (2017) Characterization of degradation products of midazolam maleate by UHPLC-IT-MSn and NMR. *Pharmazie* 72:73–80
9. Garg A, Solas DW, Takahashi LH et al (2010) Forced degradation of fentanyl: identification and analysis

- of impurities and degradants. *J Pharm Biomed Anal* 53:325–334
10. Gill MA, Kislik AZ, Gore L et al (2004) Stability of advanced life support drugs in the field. *Am J Health Syst Pharm* 61:597–602
 11. Gottwald MD, Akers LC, Liu P-K et al (1999) Prehospital stability of diazepam and lorazepam. *Am J Emerg Med* 17:333–337
 12. Grimm W (1993) Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for drug products. *Drug Dev Ind Pharm* 19:2795–2830
 13. Han J, Davis SS, Washington C (2001) Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. *Int J Pharm* 215:207–220
 14. Helm M, Castner T, Lampl L (2003) Environmental temperature stress on drugs in prehospital emergency medical service. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:425–429
 15. Hoye WL, Mogalian EM, Myrdal PB (2005) Effects of extreme temperatures on drug delivery of albuterol sulfate hydrofluoroalkane inhalation aerosols. *Am J Health Syst Pharm* 62:2271–2277
 16. Johansen RB, Schafer NC, Brown PI (1993) Effect of extreme temperatures on drugs for prehospital ACLS. *Am J Emerg Med* 11:450–452
 17. Komatsu H, Okada S, Handa T (1997) Suppressive effects of salts on droplet coalescence in a commercially available fat emulsion during freezing for storage. *J Pharm Sci* 86:497–502
 18. Kupper T, Steffgen J, Jansing P (2003) Cold exposure during helicopter rescue operations in the Western Alps. *Ann Occup Hyg* 47:7–16
 19. Kupper TE, Schraut B, Rieke B et al (2006) Drugs and drug administration in extreme environments. *J Travel Med* 13:35–47
 20. Leslie K, Sessler D, Bjorksten A et al (1995) Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 80:1007–1014
 21. McMullan JT, Pinnawin A, Jones E et al (2013) The 60-day temperature-dependent degradation of midazolam and lorazepam in the prehospital environment. *Prehosp Emerg Care* 17:1–7
 22. Morin CMD, Ivey JW, Titosky JTF et al (2014) Performance of pressurized metered-dose inhalers at extreme temperature conditions. *J Pharm Sci* 103:3553–3559
 23. Moyer JH (1959) The effect of hypothermia on renal function and renal damage from ischemia. *Ann NY Acad Sci* 80:424–434
 24. Paal P, Beikircher W, Brugger H (2006) Der Lawinennotfall. *Anaesthesist* 55:314–324
 25. Paal P, Brugger H, Strapazzon G (2018) Accidental hypothermia. *Handb Clin Neurol* 157:547–563
 26. Parish HG, Bowser CS, Morton JR et al (2016) A systematic review of epinephrine degradation with exposure to excessive heat or cold. *Ann Allergy Asthma* 117:79–87
 27. Rodenberg H, Myers KJ (1995) Space shuttle operations at the NASA Kennedy Space Center: the role of emergency medicine. *J Emerg Med* 13:553–561
 28. Rudland SV, Jacobs AG (1994) Visiting bags: a labile thermal environment. *BMJ* 308:954–956
 29. Truhlar A, Deakin CD, Soar J et al (2015) European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 95:148–201
 30. Valenzuela TD, Criss EA, Hammargren WM et al (1989) Thermal stability of prehospital medications. *Ann Emerg Med* 18:173–176
 31. Van Den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG et al (2010) Effects of hypothermia on pharmaco-
- kinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 49:277–294
32. Yoshida MI, Lima Gomes EC, Vianna Soares CD et al (2011) Thermal behavior study and decomposition kinetics of amiodarone hydrochloride under isothermal conditions. *Drug Dev Ind Pharm* 37:638–647
 33. Zhou J, Poloyac SM (2011) The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7:803–816

W. Böcker, C. Kammerlander, M. Gosch, U.C. Stumpf

Alterstraumatologie

Schattauer Verlag Stuttgart 2018, 1. Auflage, 216 S., 201 Abb., (ISBN: 978-3-13-242211-7), 99,99 EUR

In vielen unfallchirurgischen Kliniken stellen betagte Patienten bereits jetzt schon die größte Patientengruppe dar. Aufgrund des demografischen Wandels wird die Anzahl der alterstraumatologischen Patienten noch weiter zunehmen. Die erfolgreiche Behandlung dieser häufig multimorbiden Patienten setzt breite Kenntnisse sowohl in der Unfallchirurgie als auch in der Geriatrie voraus. Diese Herausforderung muss auch in einem Lehrbuch abgebildet werden. Dem Lehrbuch *Alterstraumatologie* der Autoren Böcker, Kammerlander, Gosch und Stumpf gelingt dies auf hervorragende Weise. In sehr übersichtlichen Kapiteln werden alle Aspekte der unfallchirurgischen und geriatrischen Behandlung in komprimierter Form behandelt. Aufgrund des Aufbaus ist es sowohl zum schnellen Nachschlagen während der täglichen Arbeit als auch für die Vertiefung spezifischer Aspekte geeignet. Illustriert wird die praxisnahe Darstellung durch sehr instruktive Fallbeispiele. Zusammenfassend wird das neue Lehrbuch *Alterstraumatologie* dem Anspruch „praxisnah - kompakt - interdisziplinär“ auf hervorragende Art und Weise gerecht und sollte in keiner unfallchirurgischen Klinik fehlen.

Prof. Dr. U. C. Liener (Stuttgart)
Leiter der Sektion
Alterstraumatologie der Deutschen
Gesellschaft für Unfallchirurgie