

3.7 Medikamente und die Nebenwirkungen des Klimawandels

D. Czock, W. E. Haefeli

EINLEITUNG

Bei heißem Wetter ist die Mortalität erhöht, insbesondere bei älteren Menschen und zu Beginn der Hitze-Saison (1, 2). Arzneimittel werden als ein ursächlicher Faktor diskutiert, der zu dieser multifaktoriell bedingten Mortalitätssteigerung beiträgt (3).

Es wird vermutet, dass Arzneimittel Morbidität und Mortalität bei Hitzewellen erhöhen können (4, 5). Dafür sprechen die statistische Assoziation zwischen Anwendung bestimmter Arzneimittelgruppen und erhöhten Risiken sowie die pathophysiologische Plausibilität der vermuteten Mechanismen. Diese meist retrospektiven Kohortenstudien konnten wichtige mögliche Einflussgrößen weder eindeutig nachweisen noch ausschließen (z. B. temporäre Dosisreduktion oder Pausieren der Medikation, Non-Adhärenz). Interventionelle Studien zum möglichen Vorgehen mit Arzneimitteln bei Hitzewellen gibt es bisher nicht. Solche Studien (z. B. Vergleich von verschiedenen Anpassungsmaßnahmen) wären jedoch notwendig, um zu belegen, dass es tatsächlich einen Einfluss von Arzneimitteln gibt und um den Nutzen entsprechender Interventionen zu verstehen und sicherzustellen, dass die Patient:innen dadurch keine Nachteile haben.

Zudem kann Hitze einen unmittelbaren Einfluss auf Arzneimittel (Lagerfähigkeit) und auf die Aufnahme von Arzneistoffen in den Körper haben, was zu abgeschwächten, aber auch zu verstärkten Wirkungen führen kann.

RELEVANZ

Erhöhte Morbidität und Mortalität gehen mit erhöhten Belastungen für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft einher. Das Risiko einer Krankenhausaufnahme wegen Dehydrierung oder Hitzeerkrankung ist mit häufig verordneten Arzneimitteln assoziiert, insbesondere mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Diuretika (insbesondere auch in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern), Betablockern, NSAR, Anticholinergika, Antidepressiva und Antipsychotika (5, 6, 7, 8).

VERÄNDERUNGEN IM RAHMEN DER GLOBALEN ERWÄRMUNG

Im Rahmen der globalen Erwärmung ist mit mehr Hitzewellen zu rechnen. Auswirkungen im Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie sind unklar und können nur vermutet werden. Einerseits ist zu erwarten, dass nachfolgend genannte schädliche Effekte stärker zum Tragen kommen. Andererseits können Maßnahmen wie der vermehrte Einsatz von Klimaanlage möglicherweise einen schützenden Effekt haben.

PATHOPHYSIOLOGIE

Hitze kann auf verschiedenen Ebenen die Qualität einer Arzneimitteltherapie beeinflussen und so deren Wirksamkeit und Sicherheit verändern. Grundsätzlich sind 4 verschiedene Einflussmöglichkeiten zu berücksichtigen (**Abbildung 1**).

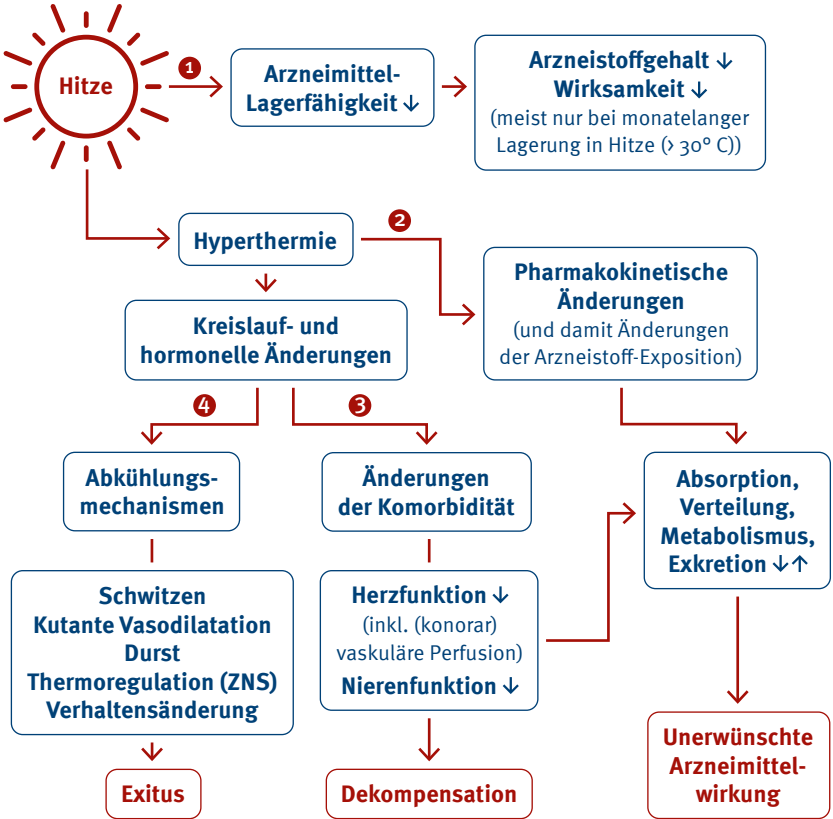


Abbildung 1 Postulierte Mechanismen des möglichen Hitzeeinflusses auf die Arzneistoff-Stabilität und -Lagerfähigkeit **1**, die Pharmakokinetik **2**, die Organfunktion **3** und damit die Arzneistoff-Clearance und Hitze-Kompensationsmechanismen sowie Mechanismen der Thermoregulation **4**. (Nach 4)

1. Schädigung von Arzneimittel-Präparaten

Arzneimittel können physikalisch Schaden durch Hitze nehmen, was bei halbfesten (z. B. Salben) oder flüssigen Darreichungsformen (z. B. Emulsionen) nicht überrascht. Darüber hinaus gibt es Fallberichte von kritischen Defiziten von Insulin in Pumpen, nachdem das Infusionssystem größerer Hitze ausgesetzt war (9). Gemäß Europäischer Zulassungsbehörde (10) enthalten die Fachinformation (dort in Abschnitt 6.4) und die Packungsbeilage (dort in Abschnitt 5) zugelassener Arzneimittel Hinweise zu den (untersuchten) Lagerungsbedingungen.

PATHOPHYSIOLOGIE (Fortsetzung)

Wenn keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten sind, heißt das, dass auch eine Lagerung bei 40 °C / 75 % Luftfeuchtigkeit getestet wurde. Wenn eine explizite Temperaturgrenze genannt wird, bedeutet das, dass bis zu diesem Wert eine Langzeittestung die erforderliche Stabilität gezeigt hat. Es muss aber nicht bedeuten, dass bei höheren Temperaturen keine Stabilität besteht und kurzzeitige Überschreitungen zu einem Qualitätsverlust führen würden. Tatsächlich waren viele feste Arzneimittel-Darreichungsformen zur peroralen Anwendung in tropischem Klima über zwei Jahre ziemlich stabil (11, 12).

2. Beeinflussung der Pharmakokinetik

Hitze kann über verschiedene Mechanismen die Pharmakokinetik und dadurch die Exposition von Patient:innen mit Aktivsubstanz beeinflussen (13). (Lokale) Wärme und Vervielfachung des kutanen Blutflusses führen dazu, dass sich die systemische Verfügbarkeit von transkutan verabreichten Arzneistoffen (z. B. Opioidpflaster) verdoppeln kann (14), was bei Substanzen mit enger therapeutischer Breite ein relevanter Unterschied ist. Ähnliches gilt für subkutan verabreichte Arzneistoffe (z. B. Altinsulin), die rascher absorbiert werden und entsprechend verstärkt wirken können (15, 16, 17). Dieser Effekt wurde bei retardiertem Insulin nicht beobachtet (18).

Außerdem führen die erheblichen Kreislaufveränderungen unter extremer Hitze auch dazu, dass Nieren- und Leberperfusion um etwa ein Drittel abnehmen (13). Letzteres kann einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Substanzen mit hoher hepatischer Extraktionsrate (= Substanzen mit geringer oraler Bioverfügbarkeit wegen hohem First-Pass-Effekt) haben, wie z. B. trizyklische Antidepressiva oder Betablocker; so steigt bei großer Hitze beispielsweise die Exposition mit Propranolol um 67 % an, was mit verstärkter Pulsverlangsamung einhergeht (19).

3. Dekompensation vorbestehender Krankheiten

Hitzebelastungen können zur Dekompensation vorbestehender Krankheiten führen (z. B. Herzinsuffizienz) oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen begünstigen (z. B. malignes neuroleptisches Syndrom bei Parkinson-Patient:innen (20)). Einschränkungen der Organfunktion in Folge ungenügender Hydrierung (21, 22) können zudem die Ausscheidung von Arzneistoffen vermindern und so ggf. eine Dosisreduktion notwendig machen. Tatsächlich gehören Nierenfunktionsstörungen (→ 3.9 Klimawandel und Nieren) zu den häufigsten Hospitalisierungsursachen in Hitzewellen (23, 24).

4. Störung von körpereigenen Schutzmechanismen

Erhöhungen der Körpertemperatur führen zu vielfältigen adaptiven Gegenregulationsmechanismen, deren übergeordnetes Ziel die Kühlung der Körper-Kerntemperatur ist. Arzneistoffe können mit mindestens 5 wichtigen Schutzmechanismen interferieren (13, 25, 26):

PATHOPHYSIOLOGIE (Fortsetzung)

4.1 Schwitzen

Antimuskarinerge Stoffe (z. B. Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, H₁-Antagonisten der ersten Generation) können eine Hypohidrose auslösen.

4.2 Kutane Vasodilatation

Sympathomimetika können die Regulation der Hautdurchblutung über kutane Vasokonstriktion beeinflussen und damit die konvektive Wärmeabgabe verringern.

Betablocker waren in Studien mit einem erhöhten Risiko assoziiert, wobei möglicherweise kutane Vasokonstriktion eine Rolle spielen könnte. Allerdings kann ein Bias nicht ausgeschlossen werden, da Betablocker oft bei chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden, welche selbst ein Risikofaktor ist.

4.3 Durst

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker wurden mit vermindertem Durstgefühl in Zusammenhang gebracht, wobei deren exakter Einfluss auf das Symptom umstritten ist.

4.4 Zentrale Temperaturregulation

Die zentrale Temperaturregulation ist nicht vollständig aufgeklärt, scheint aber abhängig von Monoaminen (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin) zu sein und so von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie zahlreichen psychotropen Arzneimitteln (z. B. Opioide, Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Carbamazepin, Anticholinergika und Trizyklika) ungünstig beeinflusst werden zu können (25, 27).

4.5 Verhaltensänderung

Als weiterer Schutzmechanismus kommen Verhaltensweisen, die einer Hyperthermie entgegenwirken (z. B. Ortswechsel, Entkleiden, kalt duschen), hinzu. Deshalb können sedierende Arzneimittel, welche die Aufmerksamkeit und Wachsamkeit beeinflussen (z. B. Benzodiazepine, Opioide), dann kritisch sein, wenn sie es den Patient:innen erschweren oder verunmöglichen, Warnsymptome zu erkennen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

STRATEGIEN / KONZEPTE ZUM KLINISCHEN MANAGEMENT

Arzneimittel sind vermutlich, als einer von vielen Faktoren, für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei heißem Wetter mitverantwortlich. Allerdings ist die relative Risikoerhöhung eher gering und der Einfluss bestimmter Arzneimittel in vielen Fällen nicht gesichert. Zudem gibt es bisher keine belastbaren Daten, ob das Risiko bei bestimmten Arzneimitteln dosis- und konzentrationsabhängig ist, was zu erwarten wäre, und ob das Risiko bei Kombination von Arzneimitteln, die verschiedene Schutzmechanismen des Körpers stören, höher ist (Synergismus).

Deshalb sollten Arzneimittel, die möglicherweise das Risiko erhöhen, nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Andererseits sollten den Patient:innen klar indizierte

FÖRDERLICHE MASSNAHMEN (Fortsetzung)

Arzneimittel nicht vorenthalten werden. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1 Empfehlungen zum praktischen Vorgehen

| | | |
|---|---|---|
| Medikationsreview | <ul style="list-style-type: none"> • Insbesondere zu Beginn der Hitze-Saison durchführen • Insbesondere: Diuretika, Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und H₁-Antihistaminika der 1. Generation | <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen? Dosisreduktion? (Abwägung Nutzen gegen theoretisches Risiko) |
| Schulung | <ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckselbstmessung • Flexible Dosierung von Diuretika • Verhaltensmaßnahmen • Frühe Symptome einer Hitzeerkrankung kennen • Lagerung von Arzneimitteln, insbesondere bei Mitführung von Insulin-Pens/-Pumpen bei Diabetikern (→ 3.8 Diabetes und Klimawandel) | <ul style="list-style-type: none"> • z. B. keine sportliche Aktivität bei heißem Wetter, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, lockere Kleidung |
| Arzneimittelpflaster | <ul style="list-style-type: none"> • Wärmeexposition vermeiden | <ul style="list-style-type: none"> • z. B. Fentanyl-Pflaster |
| Intensiviertes Monitoring von Risikopatient:innen (Patient:innen wachsam begleiten) | <ul style="list-style-type: none"> • Risikopopulationen identifizieren • Warnsymptome erkennen • Nierenfunktion überwachen | <ul style="list-style-type: none"> • z. B. Bettlägerige, Unselbständige, Patient:innen mit zystischer Fibrose (28), herzinsuffiziente Patient:innen (29) • ggf. Dosisanpassung (vgl. z. B. https://www.dosing.de/) |

FAZIT

Zusammenfassend sollten Risikopatient:innen während Hitzewellen besonders wachsam begleitet werden, um Unverträglichkeiten und Ausscheidungsstörungen zu erkennen und Arzneimittel ggf. rechtzeitig abzusetzen, zu pausieren oder in der Dosis zu reduzieren. Dies gilt insbesondere für Arzneimittel, die erheblich in die Temperaturregulation eingreifen und mit erhöhten Risiken assoziiert sind (in erster Linie Diuretika und antimuskarinerge Stoffe) sowie solche, die die Vigilanz und damit die Selbstsorge einschränken können (Sedativa, Opioide).

Quellenangaben:

1. Ragettli MS, Vicedo-Cabrera AM, Schindler C, Rössli M (2017). Exploring the association between heat and mortality in Switzerland between 1995 and 2013. *Environ Res*; 158:703-709.
2. Klenk J, Becker C, Rapp K (2010). Heat-related mortality in residents of nursing homes. *Age and Ageing*; 39:245-252.
3. Schulte F, Rössli M, Ragettli MS (2021). Heat-related cardiovascular morbidity and mortality in Switzerland: a clinical perspective. *Swiss Med Wkly*; 151:w30013.
4. Herrmann A, Haefeli WE, Lindemann U, Rapp K, Roigk P, Becker C (2019). Epidemiology and prevention of heat-related adverse health effects on elderly people. *Z Gerontol Geriatr*; 52(5):487-502.
5. Westaway K, Frank O, Husband A, McClure A, Shute R, Edwards S et al. (2015). Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. *J Clin Pharm Ther*; 40(4):363-367.
6. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE (2016). Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. *J Clin Pharm Ther*; 41(5):503-507.
7. Sagy I, Vodonos A, Novack V, Rogachev B, Haviv YS, Barski L (2016). The combined effect of high ambient temperature and antihypertensive treatment on renal function in hospitalized elderly patients. *PLoS One*; 11(12):e0168504.
8. Martin-Latry K, Goumy MP, Latry P, Gabinski C, Bégaud B, Faure I et al. (2007). Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation. *Eur Psychiatry*; 22(6):335-338.
9. Pryce R (2009). Diabetic ketoacidosis caused by exposure of insulin pump to heat and sunlight. *BMJ*; 338:a2218.
10. European Medicines Agency (2007). Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products, B: for active substances. [zitiert am 27.07.2022]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions_en.pdf
11. Küpper TE, Schraut B, Rieke B, Hemmerling AV, Schöffl V, Steffgen J (2006). Drugs and drug administration in extreme environments. *J Travel Med*; 13(1):35-47.
12. Ballereau F, Prazuck T, Schrive I, Lafleuriel MT, Rozec D, Fisch A et al. (1997). Stability of essential drugs in the field: results of a study conducted over a two-year period in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*; 57(1):31-36.
13. Vanakoski J, Seppälä T (1998). Heat exposure and drugs. *Clin Pharmacokinet*; 34(4):311-322.
14. Ashburn MA, Ogden LL, Zhang J, Love G, Basta SV (2003). The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J Pain*; 4(6):291-297.
15. Freckmann G, Pleus S, Haug C, Bitton G, Nagar R (2012). Increasing local blood flow by warming the application site: beneficial effects on postprandial glycemic excursions. *J*

- Diabetes Sci Technol; 6(4):780-785.
16. Koivisto VA, Fortney S, Hendlar R, Felig P (1981). A rise in ambient temperature augments insulin absorption in diabetic patients. *Metabolism*; 30(4):402-405.
 17. Koivisto VA (1980). Sauna-induced acceleration in insulin absorption from subcutaneous injection site. *Br Med J*; 280(6229):1411-1413.
 18. Koivisto VA (1983). Influence of heat on insulin absorption: different effects on amorphous and soluble insulins. *Acta diabetologica latina*; 20(2):174-178.
 19. Vanakoski J, Seppälä T (1995). Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*; 48(2):133-137.
 20. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S et al. (2003). A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord*; 9: 31-41.
 21. Kettaneh A, Fardet L, Mario N, Retbi A, Taright N, Tiev K et al (2010). The 2003 heat wave in France: hydration status changes in older inpatients. *Eur J Epidemiol*; 25(7):517-524.
 22. Olde Rikkert MGM, Melis RJF, Claassen JAHR (2009). Heat waves and dehydration in the elderly. *BMJ*; 339:b2663.
 23. Borg M, Nitschke M, Williams S, McDonald S, Nairn J, Bi P (2019). Using the excess heat factor to indicate heatwave-related urinary disease: a case study in Adelaide, South Australia. *Int J Biometeorol*; 63(4):435-447.
 24. Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, Gershunov A, Basu R (2018). Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res*; 160:83-90.
 25. Cheshire WP, Fealey RD (2008). Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Saf*; 31(2):109-126.
 26. Stadnyk AN, Glezos JD (1983). Drug-induced heat stroke. *Can Med Assoc J*; 128(8):957-959.
 27. Löhmus M (2018). Possible biological mechanisms linking mental health and heat - A contemplative review. *Int J Environ Res Public Health*; 15(7):1515.
 28. Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Burgel PR, Kanaan R, Vélea V, Dusser D (2005). Severe dehydration and August 2003 heat wave in a cohort of adults with cystic fibrosis. *Presse Med*; 34(9):647-648.
 29. Balmain BN, Jay O, Sabapathy S, Royston D, Stewart GM, Jayasinghe R et al. (2016). Altered thermoregulatory responses in heart failure patients exercising in the heat. *Physiol Rep*; 4(21):e13022.