

Arzneimittel und Hitze: Temperaturempfindlichkeit und richtige Aufbewahrung von Arzneimitteln

Arzneimittel weisen eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit, zu hohen oder zu tiefen Temperaturen oder Licht auf. Die ordnungsgemäße Lagerung von Arzneimitteln ist daher essenziell, um ihre Qualität zu gewährleisten.

Leider ist in den meisten Fällen optisch nicht feststellbar, ob ein Arzneimittel nach unsachgemäßer Lagerung noch verwendet werden kann. Verfärbungen, Ausfällung und veränderter Geruch können ein Indiz für ein qualitätsgemindertes Arzneimittel sein, es sei denn, derartige Veränderungen werden in der Produktinformation ausdrücklich angesprochen mit der Angabe, dass sie die Qualität nicht beeinträchtigen. Aufgrund von unsachgemäßer Lagerung können Arzneimittel ihre Wirksamkeit verlieren und sogar aufgrund toxischer Abbauprodukte gesundheitsschädliche Wirkung entfalten. Diese Anzeichen können ein Hinweis auf eine Veränderung eines Arzneimittels sein (1):

- Verflüssigung oder Verfärbung von Gelen, Cremes, Salben und Zäpfchen
- Verfärbungen oder Risse bei Tabletten
- aufgeblähte Verpackungen
- Geruchsentwicklung
- Ausflockung von Bestandteilen einer Flüssigkeit oder deren Trübung, insbesondere bei Injektionen.

Unter welchen Bedingungen ein Arzneimittel zu lagern ist, wird vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund extensiver Stabilitätsprüfungen vor der Zulassung festgelegt und auf der Arzneimittelverpackung und in der Produktinformation angegeben. Arzneimittel sind in unterschiedlichem Ausmaß temperaturempfindlich. In der Regel werden für den Transport und die Lagerung drei Temperaturbereiche unterschieden (1):

- Raumtemperatur (15 bis 25° C)
- Kühlschrank (2 bis 8° C)
- tiefgekühlt ($\leq -18^{\circ}$ C).

Die meisten Arzneimittel können bei Raumtemperatur transportiert und gelagert werden. Bei solchen Arzneimitteln ist eine kurzzeitige, geringfügige Unter- oder Überschreitung des angegebenen Temperaturbereichs in der Regel unproblematisch.

Einige Arzneimittel sind zwar bei Raumtemperatur zu lagern, aber aufgrund ihrer galenischen Formulierung und Darreichungsform bei längeren Hitzeperioden besonders anfällig, weil sie schon bei einer kurzfristigen Hitzebelastung physikalisch instabil werden können (z. B. Zäpfchen oder Cremes) bzw. ihre Funktionsfähigkeit und Dosiergenauigkeit beeinträchtigt sein kann (z. B. Dosieraerosole) (Tabelle 1) (2).

Einige Arzneimittel dürfen zwar bei Raumtemperatur transportiert werden, müssen aber im Kühlschrank gelagert werden. Kühlkettenpflichtige Arzneimittel dagegen müssen über die gesamte Lieferkette, d. h. vom Hersteller über den Großhandel und die Apotheke bis zur Anwendung am Patienten, ohne Unterbrechung gekühlt werden (Tabelle 1). Kühl zu lagernde Arzneimittel dürfen nicht eingefroren werden und nicht alle bei Raumtem-

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 Bundesministerium für Gesundheit: Arzneimittel richtig aufbewahren und entsorgen: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/arzneimittelent-sorgung-und-aufbewahrung.html> (letzter Zugriff: 14. Juli 2020). Stand: 25. Mai 2020.
- 2 Schmitz J, Klapper S, Holzgrabe U: Richtig lagern bei Hitze. Wenn anhaltende Hitzewellen Arzneimitteln zusetzen. DAZ 2019; 35: 50-58.

peratur zu lagernde Arzneimittel können auch im Kühlschrank aufbewahrt werden – hier kann es z. B. bei Lösungen oder Gelen zu Ausfällungen/Ausflockungen kommen.

Tabelle 1: Beispiele für kühlpflichtige und kühlkettenpflichtige Arzneimittel und für hitzeempfindliche Darreichungsformen

Kühlpflichtige Arzneimittel*	Kühlkettenpflichtige Arzneimittel*	Hitzeempfindliche Darreichungsformen
inaktivierte Impfstoffe: Hepatitis A, Polio (IPV), FSME, Pertussis, Tollwut	Lebendimpfstoffe: Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Herpes zoster, Rotaviren, Influenza (nasal), Gelbfieber, Typhus (oral)	Zäpfchen aus Hartfett
Spaltimpfstoffe: Hepatitis B, Haemophilus influenzae Typ b, Pneumokokken, Meningokokken C, B, ACWY, Pertussis (azellulärer Impfstoff), Influenza, Humane Papillomaviren, Herpes zoster (rekombinant hergestellt), Typhus (i.m.), Tetanus, Diphtherie	viele Biologika wie Epoetine, Filgrastim, Blutgerinnungsfaktoren, monoklonale Antikörper	halbfeste Zubereitungen wie Cremes, Salben oder Gele
einige Biologika wie Insuline, PEG-Epoetin beta, Teriparatid, Follitropin alfa, Somatropin	Glaukom-Augentropfen mit Latanoprost	Gelatinekapseln
einige Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga: Desmopressin, Oxytocin	Hypophysen- und Hypothalamushormone** und Analoga: Cetrorelix, Vasopressin, Octreotid	transdermale therapeutische Systeme (wirkstoffhaltige Pflaster wie z. B. Fentanylpflaster)
	Dosieraerosole (Foster®, Kantos®)	Dosieraerosole

* Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2020
 ** Latanoprost-haltige Augentropfen sind z. T. nur kühlpflichtig bzw. dürfen bei Raumtemperatur gelagert werden. Produktinformation beachten.

Bei der Bezeichnung „kühlkettenpflichtig“ handelt es sich allerdings um eine in Deutschland gebräuchliche Angabe, die sich in der Regel so nicht auf der Packung beziehungsweise in der Fachinformation findet. Dies ist ein Problem vor allem bei zentral zugelassenen Arzneimitteln. Die Deklaration der Lagerbedingungen bei diesen Arzneimitteln erfolgt auf Basis der „Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions“, in der zwar durchaus zwischen „Im Kühlschrank lagern“ und „Kühl lagern und transportieren“ unterschieden wird. Die Kennzeichnung „Kühl lagern und transportieren“ darf aber im zentralen Zulassungsverfahren nur in einigen besonderen Fällen („exceptional cases“) verwendet werden, wenn die vorgegebene Temperatur unter keinen Umständen überschritten werden darf (3). Dies gilt z. B. für Lebendimpfstoffe, bei denen auf der Packung und in der Fachinformation im Abschnitt 6.4 der Hinweis eingetragen wird: „Kühl lagern und transportieren (2° C – 8° C)“.

In Deutschland hat sich daher eingebürgert, dass die pharmazeutischen Unternehmer in den Artikelstamm der Lauer-Taxe den Vermerk „Kühlkette“ eintragen lassen, wenn aus ihrer Sicht bestimmte Arzneimittel kontinuierlich kühl gelagert und transportiert werden sollten. In der Fachinformation und auf der Packung findet sich lediglich die Angabe „Kühl lagern (2 bis 8° C)“. Das ist der Fall bei vielen Biologika wie z. B. Epoetine, monoklonale Antikörper, Filgrastim.

Aus den Stabilitätsuntersuchungen können sich aber auch Unterschiede für Arzneimittel aus der gleichen Arzneimittelgruppe bzw. mit dem gleichen Wirkstoff ergeben, die z. B. durch unterschiedliche galenische Formulierungen bedingt sein können. So ist die HPV-Impfung Cervarix® kühl zu lagern, während Gardasil® als kühlkettenpflichtig gekennzeichnet ist. Gleiches gilt bei den Influenza-Impfstoffen: In der Regel sind die i.m. bzw. s.c. zu verabreichenden Impfstoffe kühl zu lagern, während der nasale Impfstoff Fluenz® kühlket-

3 Borsch J: Kühlkettenpflichtig oder „nur“ kühl zu lagern?: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/24/kuehlkettenpflichtig-oder-nur-kuehl-zu-lagern/>. DAZ.online, 24. August 2018.

tenpflichtig ist. Avastin® muss kühl gelagert werden, während die zwei Biosimilars mit Bevacizumab Mvasi® und Zirabev® kühlkettenpflichtig sind. Vorsicht ist auch beim Verhütungsring geboten: Das Original Nuvaring® und das firmeneigene Generikum Circler® sind kühlkettenpflichtig, während die Generika – Cyclelle®, GinoRing®, Mycirq®, SetLona® und VeRi-Aristo® – noch nicht einmal kühl gelagert werden müssen (4).

Einige Arzneimittel, die in der Apotheke oder auch beim Arzt im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen, können nach Abgabe vom Patienten bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, wenn sie innerhalb der vorgegebenen Zeit verbraucht werden. Das gilt z. B. für Insuline, Verhütungsringe, Fertigspritzen und Fertigpens mit Adalimumab, Etanercept, Interferon beta-1 und Follitropin alfa sowie Asthmasprays. Die genauen Angaben dazu sind zu beachten und sind der Fachinformation im Abschnitt 6.4 *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung* zu entnehmen.

4 Lauer-Taxe: <https://www.lauer-fischer.de/>.
Stand: 1. Juli 2020.

Fazit für die Praxis

- Informationen zur sachgemäßen Aufbewahrung von Arzneimitteln finden sich in der Produktinformation z. B. in der Fachinformation unter 6.4.
- Arzneimittel sollten möglichst in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen.
- Arzneimittel sollten niemals großer Hitze oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden.
- Badezimmer und Küche sind aufgrund der Luftfeuchtigkeit und der häufig erhöhten Temperatur zur Arzneimittelaufbewahrung nicht geeignet.
- Arzneimittel sollten nicht im Auto aufbewahrt werden. Bei längeren Fahrten im Sommer können Arzneimittel unter einem Vordersitz verstaut werden, wo es in der Regel relativ kühl bleibt.
- Arzneimittel, die gekühlt aufbewahrt werden müssen, können unterwegs in einer Kühltasche ohne Kühlelemente transportiert werden.
- Kühlpflichtige Arzneimittel, wie z. B. Lebendimpfstoffe, sollten in einer Kühlbox mit Kühlakku transportiert werden, aber z. B. mit einem Handtuch umwickelt werden, um direkten Kontakt zu einem Kühlakku zu vermeiden, damit sie unterwegs nicht einfrieren. Dies gilt auch für die in der Regel kurzen Wege zwischen Apotheke und Arztpraxis.
- Impfstoffe sollten nach Entnahme aus dem Kühlschrank bzw. Kühltasche schnellstmöglich verimpft werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin
stanislava.dicheva-radev@akdae.de