

Antinfektiva zur intravenösen Anwendung

Unwirksamkeit und Resistenzentwicklung nur eine Frage der falschen Arzneimittelwahl?

Antifective agents for intravenous use

M.-F. Reinecke¹ und J.-P. Striebel²

Klinikum Mannheim gGmbH, Universitätsklinikum, Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg

¹ Apotheke (Leitender Pharmaziedirektor: Dr. rer. nat. C. Einberger)

² Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. K. van Ackern)

Zusammenfassung: Neben der Bestimmung der Erreger und der Auswahl eines geeigneten Therapeutikums tragen besonders auf Intensivstationen (bedingt durch die Vielzahl an Infusionen) die Kenntnis über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und Reaktionen von Arzneimitteln wesentlich zur Qualitätserhaltung und somit zum Behandlungserfolg bei.

Wirkungsverluste bzw. ungenügende Blutspiegelkonzentrationen können eine Resistenzentwicklung begünstigen. Um eine mögliche Resistenzentwicklung zu vermeiden, muß bei der i.v.-Applikation von Antinfektiva vor allem den pharmazeutischen und infusionstechnischen Aspekten sowie der pharmazeutisch-technischen Beratung intensive Beachtung geschenkt werden.

Für den Therapieerfolg spielen daher neben der Wahl einer geeigneten Antinfektiva-Therapie die Wahl des richtigen Infusionssystems, die Einhaltung der Tropfzeiten, die Herstellung, die Haltbarkeitsfristen, die Wahl der Lösungsmittel und das Vermeiden von Inkompatibilitäten eine wichtige Rolle.

Einleitung

Auf Intensivstationen kommen eine Vielzahl von Antibiotika bzw. Antinfektiva zum Einsatz. Die operative Intensivstation des Institutes für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Klinikum Mannheim gGmbH setzt bei ihren Patienten beispielsweise zur Zeit, getrennt oder als Kombinationen, ca. 30 verschiedene Antinfektiva ein.

Der oft zu frühe Griff nach sogenannten "Rundumschlag-Mitteln" ist nicht zu empfehlen (1, 2, 10). Ebenso häufig diskutiert sind die daraus resultierenden Resistenzsituationen und ihre Auswirkung auf Krankenhauskeime (6, 7).

Bei diesem medizinisch höchst brisanten Thema werden den pharmazeutischen und infusionstechnischen Aspekten leider kaum Beachtung geschenkt. Da es bei Nichtbeachten der nun folgenden Punkte nicht zur Ausbildung der notwendigen Antinfektiva-Blutspiegel kommt, oder die Arzneistoffe gänzlich als wirk-

same Bestandteile in der Blutbahn fehlen, besteht die Möglichkeit der Resistenzentwicklung.

Der folgende Artikel will auf die Bedeutung dieser Thematik hinweisen, indem er aufzeigt, wie Wirkungsverluste der Antinfektiva auftreten können. Er will belegen, wie notwendig die Beachtung der physikalisch-chemischen und infusionstechnischen Aspekte ist, und Verbesserungsvorschläge aufzeigen.

Infusionsset

Antinfektiva-Kurzinfusionen (15 Min. - 2 Std. (max. 6 Std.)) müssen, bedingt durch die Länge des Infusionssets, meist eine Strecke von mindestens 150 cm zurücklegen, bevor sie den Patienten erreichen. Bei einem Lumen-Durchmesser von ca. 3 mm faßt das Schlauchsystem somit ca. 10,6 cm³, also in etwa 1/5 - 1/10, der applikationsfertigen Infusion. Gängige Praxis auf Station ist das sogenannte "Umstöpseln" des Infusionssets in eine nachfolgende Infusion. Ansonsten verbleibt erst einmal eine Restmenge im Infusionssystem.

Folgende Punkte können dabei einen zu niedrigen Blutspiegel beim Patienten bewirken:

- Bei Mischung zweier inkompatibler Antinfektiva im Schlauchsystem wird die Restmenge des vorherigen Arzneistoffes nicht, wie allgemein angenommen, einfach weiter nach unten gedrückt. Es kommt vielmehr zu einem Durchmischen bzw. zu einem Ineinanderfließen aufgrund physikalischer Vorgänge. Hier ein Beispiel einer Inkompatibilitätsreaktion bei Durchmischung: Aminoglycoside plus Breitspektrumpenicilline sind eine sinnvolle und gängige Kombination als Primärtherapie bis zur Erregerisolation bei lebensbedrohlichen Infektionen, zur Verzögerung von Resistenzentwicklungen oder bei Synergismus gegen bestimmte Erreger (z.B.: Piperacillin plus Tobramycin bei *Pseudomonas aeruginosa*) (2). Bei Kontakt dieser beiden Arzneistoffe reagieren Penicilline mit den Aminoglycosiden unter

Spaltung des β -Lactam-Ringes. Es kommt zu Wirkungsverlusten (3).

Penicilline und Aminoglycoside sollten unbedingt nacheinander appliziert werden, wobei nach jeder Gabe mit einem geeigneten Lösungsmittel vor- bzw. nachgespült werden muß.

- Inkompatibilität und somit Wirkungsverlust können auch beim Durchmischen im Infusionsset bzw. beim Einlaufen in ein Infusionssystem mit einer oder mehreren unverträglichen Dauer- oder Kurzinfusionen (Elomel, Emährung, Haes 10%, Mannitol, etc.) auftreten. Durch ein kurzfristiges "Umstöpseln und wieder zurück" gehen u.U. $\frac{1}{5}$ - $\frac{2}{5}$ des Wirkstoffes verloren, bei einem "Einlaufen" evtl. die gesamte Substanz.
Kein "Umstöpseln" oder Einlaufenlassen der Antinfektiva in ein laufendes Infusionssystem.
- Eine Restmenge verbleibt vorerst im Infusionsset: Zu wenig Arzneistoff wird dem Patienten zugeführt.

Laufzeiten bzw. Tropfzeiten

Die vorgeschriebenen Laufzeiten müssen nicht nur wegen der besseren Verträglichkeit, sondern auch zum Erreichen des optimalen Blutspiegels eingehalten werden. Leider macht der Hersteller im Beipackzettel nur selten konkrete Angaben. Es ist daher ratsam, eine allgemein auf Station zugängliche Liste zu erstellen. Hierbei kann die Krankenhausapotheke behilflich sein (Tab. 1).

Liste über Laufzeiten/Tropfzeiten der stationsüblichen Antinfektiva erstellen!

Herstellung und Haltbarkeitsfristen

Die meisten Antinfektiva sind in Lösung nicht stabil (8). Daher werden häufig die Antinfektiva vom Hersteller als Trockensubstanzen angeboten. Entscheidend für die Haltbarkeit ist neben der mikrobiellen Stabilität vor allem die physikalisch-chemische Stabilität. Die Angaben der Hersteller über Haltbarkeitsfristen von Antinfektiva nach Herstellung beziehen sich immer nur auf den noch vorhandenen garantierten Wirkstoffgehalt von 90%. Auftretende Veränderungen, Abbau- und Umwandlungsprodukte werden nicht erfaßt. Man findet in der Literatur zahlreiche, zum Teil sehr unterschiedliche Angaben (3, 4, 5, 8, 11, 12, 13). Die Hersteller gehen inzwischen immer mehr dazu über, sich auf Angaben ≤ 24 Std. zu beschränken.

Einige Antinfektiva sind aber nur in einem wesentlich geringeren Zeitraum stabil:

Amphotericin B in liposomaler Zubereitung (AmBisome®) muß in der gebrauchsfertigen Form innerhalb von 6 Std. aufgebraucht sein (4).

Rifampicin (Rifa parenteral®) ist in isotoner Kochsalzlösung verdünnt nur < 4 Std. stabil (13).

Was also tatsächlich mit dem Arzneistoff passiert, wird nicht festgehalten.

Wie fatal sich eine solche Wirkstoffänderung auswirken kann, zeigt das Beispiel der Penicilline:

Penicilline hydrolysieren schon in kurzer Zeit zu inaktiven Derivaten, die für die Antigenität der Penicilline verantwortlich gemacht werden. Diese Derivate binden an körpereigene Proteine. Es entstehen Vollantigene (3, 8). Neben diesen Penicilloyl-Eiweiß-Konjugaten können aber auch Polymerisationsprodukte, die sich in Lösung bilden, einen Antigencharakter erhalten. Auch aus dem Herstellungsprozeß stammende Verunreinigungen reagieren manchmal mit dem Penicillin als Antigen (8).

Solche scheinbaren Penicillin-Allergien können also allein durch die richtige Herstellung und Anwendung vermieden werden.

Cephalosporine sind nur in neutralem bis saurem pH relativ stabil und sollten ebenfalls wie Penicilline behandelt werden (8).

Penicillin- und Cephalosporin-Lösungen sollten stets frisch und unmittelbar vor Anwendung zubereitet verabreicht werden.

Auf Station sollte generell, schon allein wegen der mikrobiellen Stabilität und weiterer Lagerungsbeschränkungen (Lichtschutz, Kühlschranklagerung, etc.), der Grundsatz gelten:

Anwendung von Antinfektiva direkt nach Herstellung!

Lösungsmittel

Ein falsch gewähltes Lösungsmittel führt entweder zur unvollständigen Lösung der Trockensubstanz, zur Ausfällung oder zur Inaktivierung des Arzneistoffes. Damit kommt es in jedem Fall zu Wirkungsverlusten und/oder zu unnötiger Partikelbelastung des Patienten. Tabelle 1 beschränkt sich daher nur auf die sogenannten „einfachen“ Lösungsmittel Aqua ad injectabilia (aqua), Glucose 5% (G 5%) und isotone Kochsalzlösung (0,9% NaCl).

Die in Tabelle 1 genannten Arzneimitteln sind in der dort genannten Verdünnung alle periphervenös applizierbar.

Kenntnisse über verträgliche Lösungs- bzw. Weiterverdünnungsmittel sind auch für das Vor- und Nachspülen von größter Bedeutung:

Amphotericin B, welches mit nahezu allen parenteralen Substanzen Inkompatibilitätsreaktionen zeigt, darf nur mit Glucose 5% verdünnt werden.

Nur mit diesem Lösungsmittel hat das Vor- und Nachspülen zu erfolgen!

pH-Wert

pH-Verträglichkeitsbereiche der Antibiotika müssen konsequent beachtet werden, da Über- und Unterschreiten derselben entweder zur Fällung oder zur Inaktivierung des Arzneistoffes und somit zur Verringerung des Therapieerfolges führen.

Cephalosporine zum Beispiel sind nur bei neutralem und saurem pH-Wert stabil. Ein Einlaufen in den Schenkel eines zentralvenösen Katheters, bestückt mit alkalisch reagierenden Lösungen (Natriumbicarbonat-Lösung, einige Fettemulsionen, etc.), würde den sofortigen Wirkungsverlust nach sich ziehen.

Es muß in solchen Fällen, sofern kein anderer Applikationsweg zur Verfügung steht, unbedingt der

Grundsatz des Vor- und Nachspülens bei abgeschalteter Hauptinfusion gelten.

Die Volumenersatzmittel Hydroxyethylstärke (z.B.: Haes 10%) mit einem pH-Wert zwischen 3,5-6,0 oder Glucose 50% (pH: ca. 3,5-5,5) sind eine auf Intensivstationen gängige Dauerinfusion.

Antiinfektiva, wie z.B. Erythrocin®, Zienam®, Zovirax®, etc., fallen bei diesen pH-Werten aus bzw. werden inaktiviert.

Auch hier muß, sofern kein anderer Applikationsweg zur Verfügung steht, unbedingt der Grundsatz des Vor- und Nachspülens bei abgeschalteter Hauptinfusion beachtet werden.

Tabelle 1: Ausschnitt aus dem Poster¹ Antiinfektiva Teil 1

Antiinfektiva - Lösungen zur Infusion

Richtwerte zur Qualitätssicherung für den Stationsalltag

Teil 1

Präparat	Lösungs- mittel Stammlösung	Weiter- verdünnungs- mittel	pH - Wert der Lösung	pH - Verträglich- keitsbereich*	empft. Infusions- dauer
Ampho- thericin B (Bristol-Myers Squibb)	10 ml Aqua	mind. 50 ml G5% pro 1 ml Stammlösung	Stammöslg.: 7,2-8,0 in G 5%: 5,0-5,7	5,0-7,0 (Optimum: 6,0-7,0) cave < 5,0	(20-30 min. Testinfusion) 2-6 h nie länger!
Augmentan® i.v. 2,2g (SmithKline Beecham)	ca. 60ml Aqua (NaCl)	ca. 200-400 ml Aqua (NaCl)	8,0-10,0	6,0*-10,0 *Löslichkeit: 4,9 mg/ml	15-30 min.
Azactam® 2 g (Bristol-Myers Squibb)	mind. 6 ml-10 ml (bei Konz. 2%G/V) Aqua	mind. 50 ml/g Azactam®: G 5%	4,5-7,5	5,0-7,0 (Optimum: 6,0) cave < 5,0	20-60 min.
Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb)	10 ml Aqua	mind. 50 ml G5% pro 1 ml Stammlösung	7,2-8,0 in G 5%: 5,0-5,7	5,0-7,0 (Optimum: 6,0-7,0) cave < 5,0	(20-30 min. Testinfusion) 2-6 h nie länger!

Klinikum Mannheim gGmbH, Universitätsklinikum

Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg

Apothek und Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Apoth. M.-Franziska Reinecke / Prof. Dr. med. Jens P. Striebel

Präparat	Lösungs- mittel Stammlösung	Weiter- verdünnungs- mittel	pH - Wert der Lösung	pH - Verträglich- keitsbereich*	empft. Infusions- dauer
Paraxin® (Boehringer Mannheim)	4,5-10 ml Aqua	250 ml G 5% NaCl	6,4-7,0	2,0-7,0 (Optimum: 6,0) cave < 5,0 cave > 7,0	Kurzinfusion oder Dauertropf
Penicillin "Grünenthal" 1,0/10 Mega (Grünenthal)	ca. 1 ml/ 60 mg (= 100.000 I.E.) Aqua	(Aqua G 5%)	6,0-7,5	6,0-7,0 (Optimum: 6,8) cave < 5,4 cave > 8,5	10-20 min. Kinder: 15-30min.
Pipri® 4 g (Lederle)	für Infusion: 50 ml Aqua	Aqua G 5% NaCl	5,5-7,5	4,5-8,5	20-40 min. (< 1 h)
Amphotericin B (Bristol-Myers Squibb)	10 ml Aqua	mind. 50 ml G5% pro 1 ml Stammlösung	7,2-8,0 in G 5%: 5,0-5,7	5,0-7,0 (Optimum: 6,0-7,0) cave < 5,0	(20-30 min. Testinfusion) 2-6 h nie länger!

Biklin® 500 (Bristol) i.m.	100-200 ml o. 0,25-5mg/ml G 5% NaCl	4,2-4,8	3,5-5,5	Kinder/Erw.: 60-120 min./ 30-60 min.	Lichtschutz!
Certomycin® 100/200 (Essex) i.m. i.v.	50-200 ml G 5% NaCl	4,5-5,5	3,0-7,0	30 min.- 2 h	
Ciprobay® 200/400 (Bayer Vital)	G 5% NaCl	3,9-4,5	3,3-4,6 cave > 7,0	0,1-0,2g: 30 min. 0,4g: 60 min.	Lichtschutz!
Gernebcin® 40/80 (Lilly) i.m.	50-100 ml G 5% NaCl	als Injektion: 3,5-6,5 als Infusion: 6,0-8,0	1,0-11,0	20-60 min.	
Gramaxin® pro Infusionen (Boehringer Mannheim) i.m. i.v.	100 ml Aqua G 5% NaCl	5,0-5,6 (4,5-7,0)	4,5-8,5 (Optimum: 5,0-6,5) cave < 4,5 cave > 8,5	30-120 min.	Lichtschutz!
Maxipime® 2 g (Bristol-Myers Squibb) i.m. i.v.	10 ml Aqua G 5% NaCl	4,7 (4,0-6,0)	4,0-6,0 = Optimum	30 min.	
Meronom® 500 (Zeneca / Grünenthal) i.v.	(Inj.: 10 ml Aqua) Infusion: 100 ml NaCl 50-200 ml Aqua G5% (1)	1 %ige Lsg.: 4,0-6,0 5 %ige Lsg.: 7,3-8,3	4,0-6,0 cave > 8,0-8,3	15-30 min.	
Metronidazol- ratiopharm® 500 (ratiopharm)	100ml G 5% NaCl	4,5-6,0	4,5-7,0 (Optimum: 5,0-7,0)	20 min. (5 ml/min.) Lichtschutz! (bei Tageslicht)	

Refobacin® 40/80/120 (Merck) i.m. i.v.	NaCl (G 5%)	ca. 3,0 (3,0-5,5)	3,0-5,5	20-60 min. (< 1h) vorzugsweise Kurzinfusion	
Rifap® parenteral 600 mg (Grünenthal)	(Aqua) beigepackte 10 ml Ampulle verwenden!	500ml G 5% (NaCl)	8,0-8,8	5,5-8,8 (Optimum: 8,0-8,8)	1-3 h
Rocephin® zur Infusion (Roche)	40 ml G 5% NaCl		6,6-6,7	4,0-7,2 cave > 7,2	mind. 30 min.
Vancomycin® CP / CP 1,0 Lilly® (Lilly)	10 bzw. 20 ml Aqua	100-200 ml G 5% NaCl	in Aqua o. NaCl: 3,9 5 %ig in Aqua: 2,5-4,5	3,0-5,0 = Optimum cave > 7,0	20-30 min. > 10mg/min. (Kinder: mind. 60 min.)
Vibravenos® SF (Pfizer) i.v.		500 ml/1-2 Amp. G 5% NaCl	ca. 5,7	2,0-6,0 (Optimum: 5,7)	mind. 30 min.
Zienam® 500 (MSD)	100 ml NaCl G 5%		6,8-7,6	6,5-7,6 (Optimum: 6,8-7,6) cave < 6,5	20-30 min. bzw. 40-60min. oder länger
Zinacef® 1500 (Hoechst / Glaxo Wellcome) i.v.	für Kurzinfusion: 40ml Aqua G 5% NaCl	für Dauertropf: 100 ml G5% NaCl	6,0-8,5	sauer-8,5 cave > 8,5	20 min. Kurzinfusion 50-60 min. Dauertropf
Zovirax® (Glaxo Wellcome)	10 ml Aqua NaCl	50-250 ml NaCl G 5%	10,5-11,6	7,0-11,6 cave < 7,0	ca. 1 h

Literatur:

- [1] Beipackzettel
- [2] Fachinformation
- [3] Firmenauskunft, Produktmonographie
- [4] Standardinformation für Krankenhausapotheker
- [5] Trissel L.A., Handbook of injectable drugs 1996
- [6] Kämmerer W., Mutschler E. Arzneistoffwechselwirkungen in der Intensivmedizin 1993

Legende:

- Aqua - Aqua ad inj
- G 5% - Glucose 5% - Lösung
- G/V - Gewicht / Volumen
- NaCl - 0,9% Natriumchlorid-Lösung
- i.m. - i.m. Injektion möglich
- i.v. - i.v. Injektion möglich

Stand 03/98

* Die angegebenen Mengen an Weiterverdünnungsmittel beeinflussen die pH-Verträglichkeitsbereiche nicht negativ!

© 1998 Dieses Poster ist urheberrechtlich geschützt

¹ Die Tabellen 1 und 2 stellen Ausschnitte zweier Poster dar. Diese wurden in DIN-A-3-Format, als Praxishilfe eingezogen in Folie und somit hygienisch abwischbar, der Firma B. Braun Melsungen zur Verfügung gestellt und sind dort auf Anfrage erhältlich.

- Über einen 3-Wege-Hahn die Kurzinfusion laufen lassen oder den Bolus geben.
- immer mit einem kompatiblen Lösungsmittel nachspülen!
- auf kompatible Verdünnungsmittel und Weiterverdünnungsmittel achten!

Tabelle 3: Mit Ernährungslösungen, Einzelkomponenten oder zusammengesetzten Komplettlösungen (AIO-Lösungen) inkompatible Antiinfektiva

Amphotericin B	Erythrocin®	Refobacin®
Baypen®	Fortum®	Securopen®
Certomycin®	Gernebcin®	Staphylex®
Ciprobay®	Metronidazol ratiopharm®	Vancomycin®
Claforan®	Paraxin®	Zienam®
Clamoxyl®	Penicillin G	
Diflucan®	Pipril®	

Zusammenfassung, Diskussion

Im Zeitalter des Gesundheitsstrukturgesetzes (GSG) wird Kostenminimierung (§ 70 Abs. 1 SGB V: Gebot der Wirtschaftlichkeit) ohne Qualitätsverlust (9) gefordert. Qualitätsverluste treten, wie soeben gezeigt, bereits durch unsachgerechte Anwendung der Antiinfektiva auf. Antiinfektiva verursachen große Kosten, wobei durch wirtschaftlichen Einsatz beachtliche Beträge eingespart werden können (8). Dieser wirtschaftliche Einsatz sollte aber nicht nur darin bestehen, daß der laborchemisch nachgewiesene Erreger mit dem passenden preisgünstigsten Arzneimittel behandelt wird, also daß das "richtige" Arzneimittel gewählt wird, sondern auch in der zuvor erwähnten vorschriftsmäßigen Anwendung. Die Wirkung der Antiinfektiva könnte sonst vermindert werden oder ganz ausbleiben.

Neben der Bestimmung der Erreger und der Auswahl eines geeigneten Therapeutikums haben Kenntnis über physikalisch-chemische Eigenschaften und Reaktionen einen wesentlichen Anteil an der Qualitätserhaltung und dem Behandlungserfolg.

Kommt es zu teilweisen oder gänzlichen Wirkungsverlusten - wie oben beschrieben -, können sich Blutspiegel nur teilweise oder gar nicht aufbauen! Es wird somit auch auf diesem Weg einer Resistenzentwicklungen Vorschub geleistet und der Behandlungserfolg beeinträchtigt!

Der Praxisalltag auf einer Intensivstation konfrontiert Ärzte und Pflege immer wieder mit dem Problem der fehlenden klinischen Antiinfektiva-Wirkung trotz eindeutiger Indikation der Medikamente aufgrund der klinischen Befunde. Nur die Applikation der vorschriftsmäßig hergestellten Substanz, unter Beachtung aller möglichen Inkompatibilitäten und

Reaktionsmöglichkeiten des Arzneistoffes, garantiert den Aufbau des erforderlichen Blutspiegels über einen bestimmten Zeitraum und verhindert somit eine Resistenzentwicklung.

Therapieerfolg, verkürzte Liegezeiten und somit Kostendämpfung sind gleichbedeutend zu werten. Durch Erstellen und Beachten von Anweisungen zur Antibiotika-Applikation und -Anwendung kann ein optimaler Behandlungserfolg unter den geforderten Einsparungen erzielt werden.

Summary: Determination of causative organisms, choice of a specific therapy as well as knowledge about physical-chemical quality and physical-chemical reaction of drugs, particularly on intensive care unit (associated with a multitude of infusions), make a contribution to maintenance of quality and to response of treatment.

Loss of effectiveness or inadequate blood concentration level could encourage resistance development. In the case of i.v.-administration of anti-infectives or antibiotics, as specially pharmaceutical aspects, aspects associated with infusion or pharmaceutical-technical advice must take into account to avoid a possible resistance development. Apart from the choice of the right anti-infectives-therapy the choice of the right infusion system, maintaining the drip rate, manufacture and shelf-life, choice of solvent and avoidance of incompatibility have an important part in therapy response.

Key words:
Infection;
Drug incompatibility;
Drug carrier.

Literatur

1. Bach A, Martin E: Dokumentation und Therapiestandards in Anästhesiologie und Intensivmedizin - Mittel zur Qualitätssicherung und Kostenkontrolle Zentralbl. Chir. 121 (1996) 521-528
2. Daschner F: Antibiotika am Krankenbett 98/99 Springer Verlag, 9. Auflage
3. Einberger C: Inkompatibilität - ein Problem der parenteralen Arzneimittelanwendung - Vortragsleitfaden zur Dia-Serie 1987
4. Fachinformationen, schriftliche Firmenauskünfte, Produktinformationen
5. Feddersen A, Krämer I: Physikalisch-chemische Stabilität, ausgewählte Kompatibilitäten und Inkompatibilitäten parenteral applizierbarer Antibiotika (eine Zusammenstellung der Literatur) Lilly Infektiologie
6. Goldering A: Tabellen zur Antibiotikatherapie Taschenbuch der Krankenhauspharmazie (1991/92) 147-207 ISBN 3-7692-1341-6
7. Heinzl S: Pharmakoökonomische Aspekte der Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin Arzneimitteltherapie express 31 (1997) 1-4
8. Höfling G, Brackertz R: Haltbarkeit von Antibiotika-Lösungen Anhaltspunkte für die Praxis Krankenhauspharmazie 11 (1984) 343-347

9. *Jeseke HA, Hailer B*: Das Gesundheitsstrukturgesetz 1993 Auswirkungen auf den Krankenhausbetrieb Aesopus-Verlag (Blaue Reihe) (1994) 24 ISBN 3-905031-74-4
10. *Seewald M*: Auswirkungen der Antibiotika-Resistenz auf die Wahl des geeigneten Antibiotikums Symposium für Krankenhausapotheker am 29.11.94
11. Standardinformationen für Krankenhausapotheker
12. *Strehl E*: Haltbarkeit und Lagerung von Antibiotika nach dem Auflösen Taschenbuch der Krankenhauspharmazie (1991/92) 209-215 ISBN 3-7692-1341-6
13. *Trissel LA*: ASHP Handbook of injectable drugs,

American Society of Hospital Pharmacists Inc. (1996) ISBN 1-879907-64-X.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Jens-Peter Striebel*
Institut für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim gGmbH
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
D-68167 Mannheim.