

Einfluss der klinischen Infektiologie

Nicht nur multiresistente Erreger sondern auch die Kosten in Schach halten

S.W. Lemmen¹, D. Zoldann¹, H. Häfner¹, R. Lütticken², S. Koch¹¹Zentralbereich für Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Aachen (Leiter: PD. Dr. S.W. Lemmen)²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Aachen (Direktor: Prof. Dr. R. Lütticken)

klinikarzt 2004; 33 (1+2): 21–24

Erstmals traten methicillinresistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) in Europa Anfang der 60er Jahre auf (Abb. 1). In Deutschland nimmt die MRSA-Rate seit Mitte der 90er Jahre konstant zu und betrug 2001 immerhin 20,7% (9). Zwar sind diese MRSA-Stämme im Vergleich zu methicillinsensiblen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MSSA) nicht virulenter, sie verursachen die gleichen Infektionen. Ihre klinische Bedeutung besteht in der Resistenz gegenüber Methicillin – in Deutschland wird stellvertretend Oxacillin mikrobiologisch getestet – und allen anderen Betalaktamantibiotika (z.B. penicillinasefeste Penicilline oder Cephalosporine), die häufig empirisch eingesetzt werden. Zur Behandlung kommen in diesen Fällen nur noch Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin oder Teicoplanin bzw. die Kombination Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) oder der bisher einzige Vertreter der neuen Substanzklasse der Oxazolidinone Linezolid (Zyvoxid®) infrage.

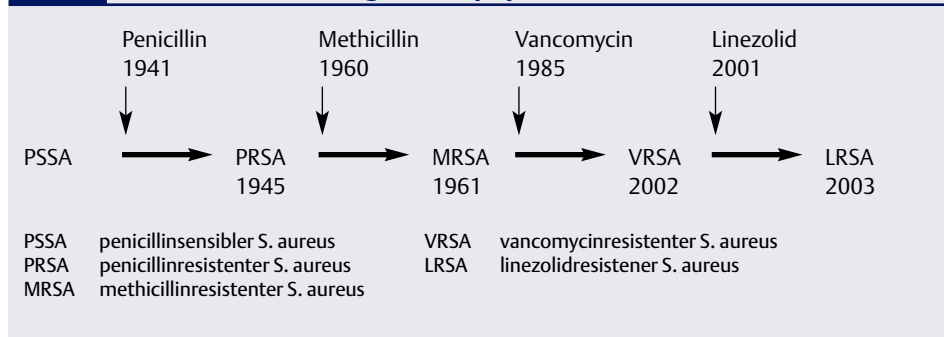
2002 wurde erstmals ein vancomycinresistenter *Staphylococcus-aureus*-Stamm (VRSA) als Infektionserreger bei einer Patientin mit Diabetes mellitus nach wochenlanger Therapie mit Vancomycin isoliert (2). Auch gegen die beiden anderen Therapieoptionen sind bereits resis-

Aus der initialen asymptomatischen Kolonisation mit methicillinresistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen (MRSA) entstehen häufig Infektionen, die bei Sepsis und Wundinfektion im Vergleich zu methicillinsensiblen Staphylococcus-aureus-Stämmen (MSSA) mit einer signifikant höheren Letalität assoziiert sind. Hält man jedoch validierte Hygienemaßnahmen konsequent ein, lässt sich die Übertragung im Krankenhaus vermeiden. Da zudem ein kausaler Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Gabe von Antibiotika und der MRSA-Nachweisrate besteht, ist ein rationaler und streng indizierter Umgang mit dieser Substanzklasse notwendig, um einer weiteren Zunahme entgegenzuwirken. Am Universitätsklinikum Aachen wurde daher 1998 eine klinische Infektiologie etabliert: Mithilfe der Einführung eines infektiologischen Konsiliardienstes, schriftlichen Antibiotikaleitlinien und klinisch-infektiologisch orientierten Fortbildungsveranstaltungen wurde daraufhin die Indikation für eine antimikrobielle Therapie strenger und häufiger adäquat gestellt. Dies wiederum reduzierte die Selektion und Induktion multiresistenter Erreger und hielt die MRSA-Rate konstant niedrig. Damit konnten auch die durchschnittliche Therapie- und Liegedauer signifikant reduziert werden – insbesondere unter Berücksichtigung der DRGs bedeutet dies ein erhebliches Sparpotenzial. Zudem überstiegen die Einsparungen an direkten und indirekten Antibiotikakosten die zusätzlichen Personalkosten bei Weitem, auch unter dem Kosten-Nutzen-Aspekt war diese Maßnahme also effektiv.

tente Isolate bekannt. Da in naher Zukunft nicht mit der Entwicklung neuer Antibiotikasubstanzklassen mit Aktivität gegen Staphylokokken oder mit weiteren Vertretern der viel versprechenden Oxazolidinone zu rechnen ist, droht die Gefahr, dass einer der häufigsten und virulentesten nosokomialen Erreger gegen sämtliche zurzeit zur Verfügung stehenden Antibiotika zunehmend resistent wird. Vor Einführung der Oxazolidinone vor etwa drei Jahren bestand dieses Szenario bereits bei Enterokokkenstämmen, die gegen Vancomycin, Teicoplanin und Quinupristin/Dalfopristin resistent waren.

Zwischen dem häufigen Einsatz von Antibiotika und der Induktion bzw. der Selektion multiresistenter Erreger – wie beispielsweise MRSA – besteht ein kausaler Zusammenhang (5, 6, 7). Daher beeinflusst ein streng indizierter Einsatz und der rationale Umgang mit Antibiotika die weitere epidemiologische Entwicklung multiresistenter Erreger entscheidend. Selbstverständlich ist die Einhaltung sinnvoller und erwiesener krankenhaushygienischer Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung und Ausbreitung im Krankenhaus ebenfalls essenziell.

Abb. 1 Resistenzentwicklung von Staphylococcus aureus



Klinische Bedeutung von MRSA-Infektionen

Staphylokokken sind Bestandteil der physiologischen Flora des Menschen: Etwa 20% der Bevölkerung sind ständig, ungefähr 60% temporär mit *S. aureus* kolonisiert (1). Wird durch Gabe entsprechender Antibiotika ein Selektionsdruck ausgeübt, so sind Staphylokokken in der Lage, durch den Erwerb von Genen oder Mutationen vergleichsweise schnell eine Resistenz zu entwickeln. So werden initiale MSSA-Träger zu MRSA-Trägern.

Im Rahmen einer Studie an 209 Patienten mit erstmaligem MRSA-Nachweis entwickelte sich beispielsweise bei 29% der Patienten aus der initialen MRSA-Besiedlung im weiteren Verlauf eine Infektion mit dem molekularbiologisch identischen MRSA-Stamm (10). Engemann et al. konnten zeigen, dass postoperative Wundinfektionen mit einer signifikant höheren Letalität assoziiert waren, wenn sie durch MRSA und nicht durch MSSA verursacht waren (4). Auch bei Sepsis-Patienten war die Letalität in diesem Fall signifikant höher, so das Ergebnis einer Metaanalyse (3).

Die Autoren beider Arbeiten diskutieren als Ursache der erhöhten Letalität MRSA-assoziiierter Infektionen eine schlechtere antimikrobielle Aktivität von Vancomycin im Vergleich zu Betalaktamantibiotika mit *Staphylococcus aureus*-Wirksamkeit (z.B. Flucloxacillin oder Erstgenerationscephalosporine). Aber auch eine inadäquate initiale empirische Therapie erhöht die Letalität der Patienten, nur in den wenigsten Fällen wurde in beiden Studien eine kalkulierte

Therapie initial mit einem Glykopeptidantibiotikum begonnen.

Doch MRSA-Infektionen sind nicht nur von klinischer, sondern auch von finanzieller Bedeutung. So belegt eine aktuelle Studie, dass in den Jahren 1999 und 2000 im Universitätsklinikum Gießen die täglichen Mehrkosten für einen MRSA-Patienten aufgrund der notwendigen Hygienemaßnahmen 372 Euro (bzw. 9 261 Euro pro MRSA-Fall) betragen (8).

Implementierung einer klinischen Infektiologie

Der Anteil einer inadäquaten Antibiotikaphylaxe und -therapie an der Entwicklung von Resistenzen beträgt zwischen 20 und 30% (12, 13, 17). Wie wichtig eine klinische Infektiologie ist, das belegen aber auch weitere Studienergebnisse: Denn eine frühzeitige und adäquate antimikrobielle Therapie reduziert die Letalität bei lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten signifikant (11), ein inadäquater oder nichtindizierter Einsatz von Antibiotika ist dagegen mit einer höheren Letalität assoziiert (15).

Intensivstation

Vor diesem Hintergrund wurde in Aachen Anfang 1998 ein klinisch infektiologischer Konsiliardienst auf zunächst fünf Intensivstationen etabliert. Seit Ende 2001 werden sieben der neun Intensivstationen des Universitätsklinikums Aachen infektiologisch betreut. Ziel war es, den Einsatz antimikrobieller Substanzen zu optimieren, um so deren Nebenwirkungsrate sowie die Häufigkeit multiresistenter Erreger zu senken – gleichzeitig sollten die Aufwendun-

gen für Antibiotika verringert werden.

Im Rahmen der Oberarztvisite wurden zusammen mit einem infektiologisch geschulten Mitarbeiter des Zentralbereichs für Krankenhaushygiene ein- bis zweimal wöchentlich die Indikation aller Antibiotikatherapien besprochen. Bei der Wahl der Substanzen wurde das zu erwartende Erregerspektrum unter Berücksichtigung der aktuellen lokalen Resistenzsituation berücksichtigt. Die Dosierung wurde an eventuelle Organinsuffizienzen adaptiert, und die Therapiedauer entsprechend den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft auf sieben bis zehn Tage begrenzt (16). Aktuelle mikrobiologische Befunde des Instituts für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Aachen wurden patientenspezifisch interpretiert und mögliche erregerspezifische Therapieumstellungen diskutiert. Eine frühe Oralisierung von Antinfektiva ist bei Patienten auf Intensivstationen im Gegensatz zu Patienten auf Normalstationen meist nicht möglich, da die Fähigkeit zur Resorption initial unsicher ist.

Bei Patienten mit klinischer Sepsis oder Multiorganversagen erfolgte zunächst eine Kombinationstherapie (z.B. Penicillin/Cephalosporin + Fluorchinolon) in entsprechender Höchstdosierung. Kam es im weiteren Verlauf zur klinischen Besserung, wurde das Fluorchinolon abgesetzt und mit dem Betalaktamantibiotikum weitertherapiert.

In den Fällen, in denen die Entzündungsparameter, wie zum Beispiel Leukozyten, CRP (C-reaktives Protein), PCT (Procalcitonin) oder auch die Temperatur erhöht waren, jedoch keine klinische oder radiologische Entzündung lokalisiert werden konnte, wurden nichtinfektiologische Differenzialdiagnosen diskutiert. Dazu zählten beispielsweise SIRS („systemic inflammatory respiratory syndrome“), „drug fever“ oder eine Lungenembolie. Ob solche Patienten eine empirischen Antibiotikatherapie erhalten sollten, wurde sehr kontrovers diskutiert.

Diese Betreuung, die in enger Kooperation mit dem Kliniker ver-

lief, konnte die Häufigkeit, mit der Antibiotika eingesetzt wurden, um durchschnittlich 35% reduzieren. Gleichzeitig stieg der Anteil an Basisantibiotika deutlich (z.B. Zweitgenerationscephalosporine oder Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen) und der Anteil an Reserveantibiotika sank (z.B. Carbapeneme, Drittgenerationscephalosporine, Azylureidopenicilline/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen). Insgesamt beträgt die Kostenreduktion nach Bereinigung der regelmäßigen Kostensenkung für alle infektiologisch betreuten Intensivstationen 30%. Dies entspricht einem jährlichem Sparvolumen von 60 000 Euro (Abb. 2).

Für die neurologische Intensivstation unseres Hauses konnten wir exemplarisch zeigen, dass parallel zur Reduktion der Anwendung von Antibiotika, die Nachweisrate – insbesondere die von multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien – signifikant reduziert werden konnte (12).

Normal- und Aufnahmestation

Ergänzend zur Betreuung der Intensivstationen in enger Zusammenarbeit mit den unterschiedlichen internistischen Kliniken unseres Hauses wurde seit Mitte 1999 auch auf unseren internistischen Normalstationen sowie der interdisziplinären Notaufnahmestation ein infektiologischer Konsiliardienst eingerichtet. Zu Beginn betreute dieser sämtliche Patienten, die stationär bei uns aufgenommen wurden und eine Therapie mit Antibiotika erhielten, konsiliarisch infektiologisch.

In Fortbildungsveranstaltungen wurde für die häufigsten ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen in Kleingruppen die adäquate Diagnostik und deren Interpretation, das zu erwartende Erregerspektrum und dementsprechend die empirisch kalkulierte Antibiotikatherapie vermittelt. Zudem wurden in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, der hauseigenen Apotheke und den leitenden Oberärzten der internistischen Abteilungen Antibiotikaleitlinien implementiert. Diese orientieren sich zwar an

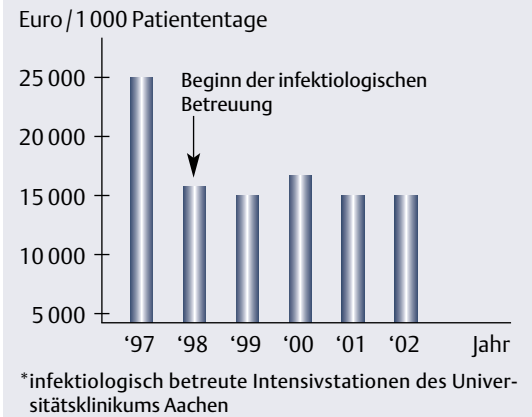
national und international anerkannten Standards, wurden jedoch an die hauseigene aktuelle Resistenzstatistik adaptiert.

Mithilfe dieser Interventionen konnte bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv vor Einführung der klinischen Infektiologie, der Anteil von Patienten mit einer Antibiotikatherapie um 28% (von 28,5 auf 20,7%) gesenkt werden (14). Die initiale intravenöse Therapiedauer sank um 2,2 Tage von durchschnittlich 6,7 auf 4,5 Tage ($p < 0,05$). Von besonderer Bedeutung ist jedoch – insbesondere unter Berücksichtigung der Einführung der „diagnosis related groups“ (DRGs) – die Reduktion der durchschnittlichen Therapiedauer von initial 11,6 auf 9,3 Tage ($p < 0,05$). Denn damit verringerte sich die Liegedauer der Patienten von 16,4 auf 14,2 Tage ($p < 0,05$). Die Aufwendungen für Antibiotika konnten während eines sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes um 32% reduziert werden, was einem Einsparvolumen von 10 500 Euro entspricht. Die Letalität bei Patienten mit Antibiotikatherapien änderte sich durch die infektiologische Betreuung nicht.

Der durchschnittliche wöchentliche Zeitaufwand sowohl für die konsiliarische Betreuung einer Intensivstation als auch für die Betreuung der Notaufnahme bzw. der internistischen Normal- und Intensivstation betrug für einen erfahrenen infektiologisch ausgebildeten Arzt vier Stunden. Stellt man den Personalkosten das erzielte Einsparvolumen an direkten Antibiotikakosten gegenüber, so ist diese Maßnahme auch im Bezug auf die Kosten-Nutzen-Relation eindeutig effektiv.

Seit 1997 bis 2002 ist die MRSA-Rate des Universitätsklinikums Aachen mit 3–4% im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt sehr niedrig: Bei unseren 1500 Betten mit durchschnittlich 470 000 Patiententagen und durchschnittlich 100 MRSA-positiven Patienten beträgt die MRSA-Inzidenz 0,2 MRSA-Patienten/1000 Patiententage. Auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Aachen ist diese Rate naturgemäß deutlich höher und schwankt – je nach Intensiv-

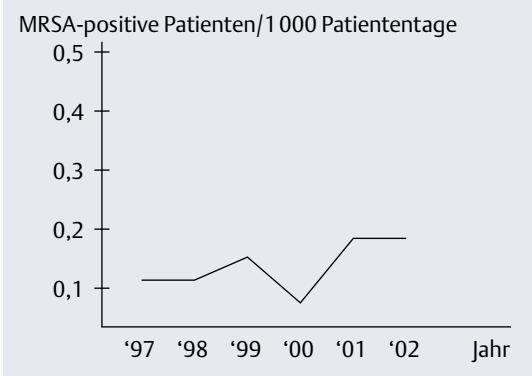
Abb. 2 Entwicklung der durchschnittlichen Antibiotikakosten*



station – von 0,21–2,75 MRSA-positiven Patienten/1000 Patiententage. Auch in diesem Fall liegt die MRSA-Rate jedoch deutlich unter dem Bundesdurchschnitt.

Nach der Implementierung eines klinisch-infektiologischen Konsiliardienstes wurde also die Indikation für eine Antibiotikagabe deutlich strenger gestellt, wodurch eine Reduktion der Antibiotikaaufwendungen um 30% erreicht werden konnte. Zudem konnte der Anteil inadäquater Antibiotikaregime mithilfe infektiologischer Fortbildungen, der Implementierung eines Antibiotikamanagements und der Erstellung von Therapieleitlinien signifikant verringert werden. Die Folge ist eine deutliche Reduktion multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien sowie eine im Vergleich zum Bundesdurchschnitt konstant niedrige MRSA-Rate.

Abb. 3 Entwicklung der MRSA-Rate des Universitätsklinikums Aachen



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Impact of an Infectious Disease Department – Keeping Multiply Resistant Pathogens and Costs within a Limit

Initial asymptomatic MRSA-colonisation often leads to infection with the identical strain. In blood stream infection and surgical wound infection MRSA was associated with an increased mortality in comparison to methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Strict compliance with proven infection control recommendations reduces the risk of cross-transmission. There is a strong correlation between the usage of antimicrobials and the emergence of multiply resistant pathogens, like MRSA; therefore an antibiotic policy is needed to achieve a reduction of the MRSA rate in the near future. In 1998 an infectious disease department was established at the University Hospital Aachen. Routine infectious disease ward rounds were started, written antibiotic guidelines were implemented and continuous education about infectious disease issues was performed; thus a significant reduction of antimicrobial usage without an increase in mortality could be achieved. The emergence of multiply resistant gramnegative rods could be reduced and the low MRSA incidence could be kept low. The mean duration of therapy and the length of stay could be reduced, thus making the implementation of an infectious disease service cost-effective.

Key Words

MRSA – infectious disease service – cost-effectiveness

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikaerzt.info

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. S.W. Lemmen
Zentralbereich für Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 89 31-2 98

Verlag und Copyright:
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Managing Editors:
Adolf Grünert, Ulm
Winfried Hardinghaus, Osnabrück
Burkart Stegemann, Hagen
Achim Weizel, Mannheim

Wissenschaftliche Beiräte:
Anästhesiologie: Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtshilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunopharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhygiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannenmacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinz, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

Manuskriptrichtlinien:
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Copyright 2004:
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s. o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Redakteurin:
Stephanie Schikora, Telefon (07 11) 89 31-4 16
E-Mail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:
Günther Buck, Telefon (07 11) 89 31-4 40

Redaktionsassistentin:
Sabine Bischoff, Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22



Organ der
Deutschen Gesellschaft
für Interdisziplinäre
Klinische Medizin
Telefon (07 11) 89 31-4 16
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:
<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikaerzt.info>

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:
Greta Weller, Telefon (07 11) 89 31-304
E-Mail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:
Telefon (07 11) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2003

Herstellung:
Werner Schulz, Telefon (07 11) 89 31-331

Satz, Grafik, Layout:
Wolfgang Eckl, Werner Schulz, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen

33. Jahrgang

Druckauflage: 23 000 Exemplare;
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,
(lt. IVW 2/96)

Erscheinungsweise: monatlich

Bestellungen:
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

Bankverbindung:
Deutsche Bank Stuttgart,
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017
Landesbank Baden-Württemberg,
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723
Postgiro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 00 75

Bezugsbedingungen:
Einzelheft € 11,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 88,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-
einzug € 43,50 inkl. MwSt. und Porto. Ausland
zuzügl. Porto € 18,80 (Europa) bzw. 49,80 (Airlift)
(cash with order).

Für die Mitglieder der DGIM ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskämpfe (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
IA-MED Leseranlyse medizinischer Zeitschriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.