

Update Gonorrhö

Resistenzen nehmen weiter zu

PIETRO NENOFF, WERNER HANDRICK, MATTHIAS SCHULZE, CONSTANZE KRÜGER, JÜRGEN HERRMANN, ASPASIA MANOS, PETER K. KOHL

Nachdem die Gonorrhö mikrobiologisch nachgewiesen ist, lässt sie sich in der Regel gut heilen. Eine in den letzten Jahren beobachtete Zunahme der Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegenüber verschiedenen Antibiotikastanzklassen erschwert jedoch die Behandlung.

Die Gonorrhö wird durch *Neisseria* (N.) *gonorrhoeae* hervorgerufen. Es handelt sich um gramnegative Diplokokken. Die Übertragung der Erreger erfolgt fast ausschließlich durch Sexualkontakt: genital-genital, genital-rektal (und umgekehrt) und genital-oropharyngeal (und umgekehrt) [3]. Die Gonorrhö zählt damit zu den „sexually transmitted diseases“ (STD), heute auch als STI (sexually transmitted infections) bezeichnet.

Die Erreger werden effizienter von Männern auf Frauen übertragen als von Frauen auf Männer [11]. Eintrittspforten sind die genannten Schleimhaut-Regionen [13]. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 2–5 (bis zu 11) Tage.

Eine Gonorrhö erhöht infolge der erregerbedingten Schleimhautalteration wahrscheinlich das Risiko für eine HIV-Infektion [4]. Für den Übergang von der Lokalinfection in eine systemische Infektion scheinen neben genetischen Faktoren (z. B. defekte Komplement-Kaskade) vor allem Zustände mit relativer Immunsup-

pression (Alkohol, Drogen, Kortikosteroide, Lupus erythematoses) eine Rolle zu spielen [12, 14, 27].

Eine nicht sexuelle Übertragung kommt heute sehr selten vor, zum Beispiel die Übertragung der Gonokokken von der Mutter auf das Neugeborene bei Geburt (Gonoblennorrhoe).

Antibiotika-Resistenz

Klinisch relevant ist die Zunahme der Resistenz gegenüber mehreren verschiedenen Antibiotika in den letzten Jahren. Berichte über erhöhte Resistenzraten liegen beispielsweise aus den USA [7], der Schweiz [20], Frankreich [13, 17], Griechenland [37], Großbritannien [39], aber auch aus Deutschland [11, 24, 29] vor.

Die Zunahme des Anteils resistenter Stämme betrifft (in unterschiedlichem Maße) Penicillin, Tetracyclin, Doxycyclin, Ciprofloxacin, aber auch Azithromycin und Drittgenerations-Cephalosporine. Aktuell wurden Ergebnisse der European-Sentinel-Surveillance-Studie zur antimikrobiellen

Resistenz von *N. gonorrhoeae* veröffentlicht [8]. Daran nahmen von 2006–2008 insgesamt 17 europäische Länder mit 3.528 konsekutiv isolierten Gonokokken-Stämmen teil. Die Resistenzrate für Ciprofloxacin war im gesamten europäischen Raum mit 42–52% sehr hoch. Die Azithromycin-Resistenz lag bei 27%, eine „high-level“-Resistenz wiesen Isolate aus Schottland und Irland auf. Die Resistenzraten für Tetracyclin und Penicillin lagen mit 16% beziehungsweise 12% nach wie vor in einem hohen Bereich. In Deutschland lagen die Raten für Ciprofloxacin bei 58,8% und für Azithromycin bei 8,3%. Der Anteil der Stämme, die vollständig empfindlich gegenüber den getesteten Antibiotika waren, lag in Deutschland bei lediglich 8,3%.

Im Leipziger Raum waren unter 61 *N. gonorrhoeae*-Stämmen 33% Ciprofloxacin-resistent und 3% nur vermindert empfindlich gegen Ciprofloxacin (s. Grafik 1). Gegenüber Azithromycin waren 98% der Stämme empfindlich, lediglich ein Stamm war vermindert empfindlich. Cefixim war ohne Abstriche *in vitro* aktiv gegen *N. gonorrhoeae*. Niedrige Resistenzraten von 10% fanden sich gegenüber Penicillin und Amoxicillin/Ampicillin.

Erschreckend ist das Ergebnis einer Studie aus dem Raum Frankfurt am Main:



Abb. 1: Fluor urethralis bei Gonorrhö („Bonjour-Tropfen“)

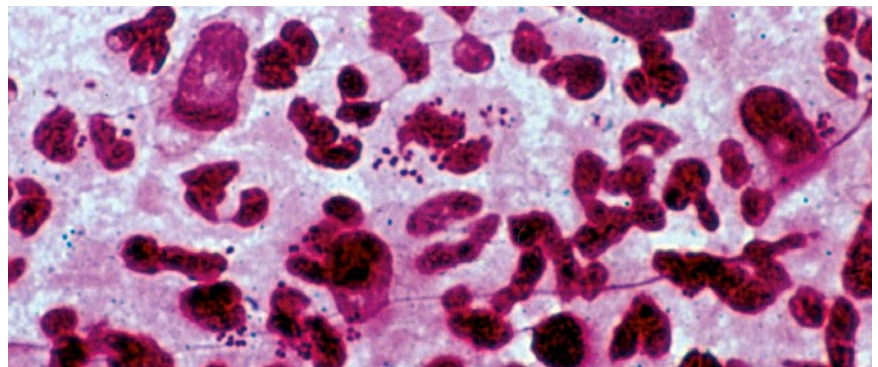
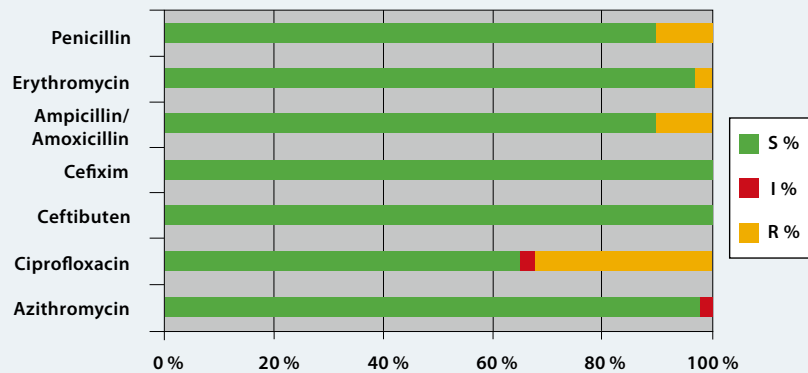


Abb. 2: Urethralabstrich: intraleukozytär erkennbare gramnegative Diplokokken von *Neisseria gonorrhoeae* (Gram-Färbung)

In-vitro-Empfindlichkeit von 61 *Neisseria-gonorrhoeae*-Stämmen aus dem Labor Mölbis (Leipziger Raum)*

Grafik 1



* 33 % Ciprofloxacin-resistente Isolate, 3 % intermediär empfindlich gegen Ciprofloxacin. Gegenüber Azithromycin waren 98 % der Stämme empfindlich, ein Stamm intermediär empfindlich. Cefixim war in vitro aktiv gegen *Neisseria gonorrhoeae*. Niedrige Resistenzraten von 10 % fanden sich gegenüber Penicillin und Amoxicillin/Ampicillin. (s = sensibel; i = intermediär; r = resistent)

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö, basierend auf der Resistenzsituation sowie der Verfügbarkeit der Antibiotika

Tabelle 1

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Ceftriaxon	0,25 g i. m.	einmalig
Cefixim	400 mg p. o.	einmalig

Im 2-Jahres-Zeitraum 2008/2009 fanden sich unter MSM (men having sex with men, 79 % darunter waren HIV-positiv) mit Urethritis und Gonorrhö insgesamt 64 % Ciprofloxacin-resistente *N.-gonorrhoeae*-Stämme, eine Doxycyclin-Resistenz fand sich bei 22 %, Azithromycin-Resistenz in 8 % und die Rate Cefixim-resistenter Isolate lag bei 7 % [18].

Alarmierend ist der Nachweis eines hochresistenten *N.-gonorrhoeae*-Stammes aus Japan. Der sog. „Superbug“-Stamm („Superbazillus“ von *N. gonorrhoeae*) war ein Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung von Prostituierten und wurde vom Pharynx isoliert [26]. Der mutierte Stamm H041 ist gegenüber fast allen verfügbaren Antibiotika resistent, insbesondere eben auch gegenüber den Cephalosporinen, sowohl gegen Cefixim, als auch Ceftriaxon. Damit würde die empirische Firstline-Therapie der Gonorrhö bei diesen hochresistenten Isolatoren von vornherein versagen. Es gibt Befürchtungen, dass die Gonorrhö zu einer unbehandelbaren

Infektion werden könnte. Der mutierte *N.-gonorrhoeae*-Stamm H041 wies zumindest noch gegenüber den Carbapenemen (Meropenem und Ertapenem) sowie gegen die Kombination Aminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor (Piperacillin/Tazobactam) relativ niedrige minimale Hemmkonzentrationen auf, so dass diese intravenös zu verabreichenden Antibiotika wahrscheinlich noch eine therapeutische Alternative für die Gonorrhö darstellen.

Epidemiologie

Deutschland: Bis 2001 war die Gonorrhö in Deutschland meldepflichtig. Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes IfSG entfiel die Meldepflicht. Seit 2002 existiert ein vom RKI etabliertes STD-Sentinel-System. Dort werden zurzeit monatlich 10–30 Gonorrhö-Fälle gemeldet [11]. In Sachsen blieb die Gonorrhö meldepflichtig (Grafik 2). Von 2001–2010 wurde eine Zunahme der gemeldeten Fälle verzeichnet (2009 betrug die Inzidenz 12,6 Fälle/100.000 Einwohner) [24]. Aber

auch in Sachsen muss man mit einer beträchtlichen Dunkelziffer rechnen; man schätzt, dass die tatsächliche Zahl der Infizierten zweimal höher ist (früheren Angaben zufolge sogar zehnmal!).

Andere Länder: In den meisten westeuropäischen Ländern stieg die Anzahl der gemeldeten Gonorrhö-Fälle seit 1998. Insgesamt erkrankten mehr Männer als Frauen in Europa, wobei das Verhältnis männlich zu weiblich eine große Schwankungsbreite zeigt [32].

In den USA wurden 2003 335.000 Fälle an das Center for Disease Control (CDC) gemeldet, 2004 330.000, 2005 339.000 und 2007 360.000 [3, 6, 7]. Auch hier dürfte die tatsächliche Fallzahl jedoch höher sein. Sie wird auf circa das Doppelte geschätzt, das heißt 700.000 Neuinfektionen pro Jahr [Gonorrhoea – CDC Fact Sheet, <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhoea/STDFact-gonorrhoea.htm>]. Global rechnet man mit etwa 62 Mio. Gonorrhö-Fällen jährlich [33].

Klinische Symptome und Befunde

Urogenitaltrakt: Die akute Gonorrhö des unteren Genitaltraktes (Mann: Urethra, Frau: Zervix) verläuft bei Männern in circa 90 %, bei Frauen in nur 20–50 % der Fälle symptomatisch. Bei Männern manifestiert sich die Infektion meist als mukopurulenter Ausfluss und/oder Dysurie. Nur selten kommt es zu einer Epididymitis oder Prostatitis [19]. Das häufigste Symptom bei Frauen ist der genitale Ausfluss. Die Urethra ist dagegen seltener betroffen, gegebenenfalls verbunden mit einer Dysurie. Bei 10–40 % kann die Infektion durch eine Adnexitis kompliziert werden. Potenzielle Folgen sind Infertilität, Extrauterin gravidität und chronische Unterleibsschmerzen.

Rektum, Pharynx: Rektale Infektionen betreffen überwiegend homosexuelle Männer, pharyngeale *N.-gonorrhoeae*-Infektionen beim Mann und der Frau verlaufen oft klinisch stumm [14].

Bei rektaler Gonorrhö können analer Ausfluss und perianale Schmerzen auftreten. Die oropharyngeale Gonorrhö kann sich als Pharyngitis, Tonsillitis, Gingivitis und Stomatitis manifestieren [2]. Sie kann auch ohne gleichzeitig bestehende anogenitale Gonorrhö auftreten [35]. Der Oro-

pharynx gilt vor allem bei MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) als Gonokokken-Reservoir und „Infektionsquelle“ [23, 35].

Neugeborene, Kinder: Die Gonoblenorrhö des Neugeborenen kommt heute in entwickelten Ländern sehr selten vor (Screening der Schwangeren; die Credé-Prophylaxe beim Neugeborenen wird jedoch kaum noch durchgeführt). Eine Gonokokken-Infektion bei einem Klein- oder Schulkind ist am ehesten Folge sexuellen Missbrauchs.

Disseminierte Infektionen: Disseminierte Gonokokken-Infektionen sind selten, sie kommen bei 0,5–3 % der Patienten vor. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [6]. Die häufigste klinische Manifestation betrifft die Gelenke (Arthralgie/Arthritis) [10, 27, 36, 41], seltener sind Vaskulitis (Tenosynovitis-Vaskulitis-Syndrom) [13], Meningitis [6, 18], Peritonitis beziehungsweise das Fitz-Hugh-Syndrom [5, 28, 40] und Endokarditis [1, 9, 12]. Bei Patienten mit Gonokokken-Endokarditis wurden letale Verläufe beschrieben [12].

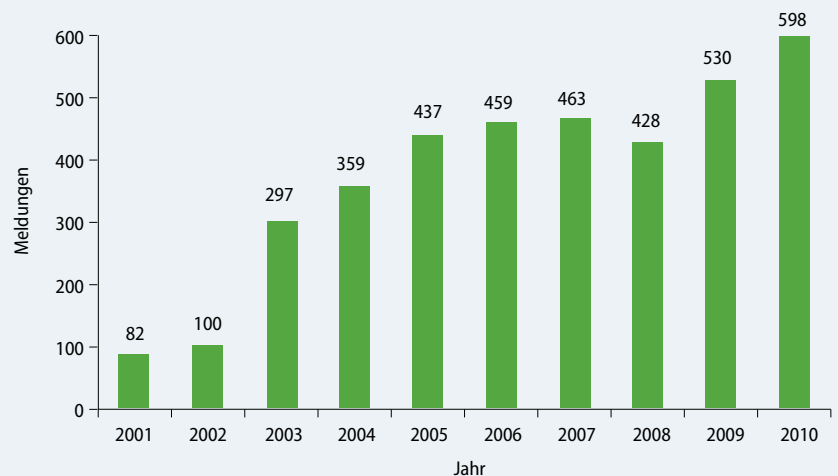
Diagnostik

Im Vordergrund stehen Schleimhaut-Abstriche der betroffenen Regionen (Urogenitaltrakt, Rektum, Oropharynx). Der Abstrich muss in ein geeignetes Transportmedium eingebracht werden, da die Gonokokken gegenüber Temperaturschwankungen und Austrocknung empfindlich sind (Amies-Medium: ein halbfestes, nährstoffreiches Transportmedium in Abstrichen, ist in den meisten Abstrichsystemen enthalten, Haltbarkeit der Gonokokken max. acht Stunden, erfahrungsgemäß auch deutlich länger; Rücksprache mit dem Einsendelabor ist zu empfehlen).

Bei entsprechendem Verdacht kommen Blut, Gelenkpunktat und Abstriche von Hauteffloreszenzen als Untersuchungsmaterialien in Betracht. Die genannten Materialien werden mikroskopisch (Methylenblau- und Gram-Präparat) und mittels bakteriologischer Kultur untersucht. Zur kulturellen Anzucht ist eine Kombination aus mehreren Nährmedien sinnvoll. Diese umfassen Kochblut- oder Levinthalagar („Schokoladenagar“), das Selektivmedium vom Typ Thayer-Martin, und Columbia-Blutagar. Die Bebrütung

Neisseria gonorrhoeae: Meldungen in Sachsen 2001-2010 entsprechend der sächsischen IfSG (Infektionsschutzgesetz)-Meldeverordnung (§ 2 Abs. 2, § 3 Abs. 3)

Grafik 2



erfolgt für mindestens 48 Stunden bei 36°C im CO₂-Brutschrank. Möglich ist auch die Schaffung eines mikroaerophilen Milieus (CO₂-Gehalt >5 %) im sog. Kerzentopf (Entzünden eines Teelichtes im luftdichten Bebrütungsgefäß). In Anbetracht zunehmender Antibiotika-Resistenzen darf auf Antibiogramme nicht verzichtet werden. Moderne molekularbiologische Methoden sind heute verfügbar. Folgende Testsysteme zum Direktnachweis von *N. gonorrhoeae*-DNS aus dem Urethral-, Vaginal- oder Zervikalabstrich sind bevorzugt im Einsatz: Aptima Combo 2 „transcription-mediated amplification assay“ (TMA) von Gen-Probe, BD ProbeTec™ ET amplified DNA „strand displacement assay“ (SDA) von Becton Dickinson und der klassische Cobas® Amplicor PCR-Test von Roche. Sie liefern im Vergleich zur bakteriologischen Kultur schneller ein Ergebnis und haben eine höhere Sensitivität, erlauben aber kein Antibiogramm [11, 14, 36].

Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Infektionen durch andere Erreger (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida* spp., Herpes-simplex-Virus), die ähnliche klinische Symptome im Schleimhaut-Bereich hervorrufen können.

Verschiedenste Differenzialdiagnosen kommen im Falle des Verdachts auf disseminierte Gonokokken-Infektionen infrage, zum Beispiel systemische Meningokokken-Infektionen, Arthritis, Meningitis, Endokarditis durch andere Erreger oder ein akuter Schub eines systemischen Lupus erythematoses [14, 27].

Therapie, Verlauf

Aufgrund der heutigen Resistenzlage kommen für die kalkulierte Antibiotika-Therapie praktisch nur Cephalosporine in Betracht (vor allem Cefixim, Ceftriaxon und Cefotaxim [7, 42]). Die Therapie der unkomplizierten Schleimhaut-Gonorrhö ist im Allgemeinen kein Problem (s. Tab.). Üblicherweise genügt eine Einmalgabe des Antibiotikums. Neuerdings wird wegen des potentiellen Therapieversagens der Einmalgabe eine höhere Dosierung von 2 x 400 mg Cefixim und eine längere Therapiedauer von 3 Tagen empfohlen, oder man entscheidet sich von vornherein für die parenterale Gabe von Ceftriaxon 2 g i. m. einmalig [31]. Bei Patienten mit disseminierter Infektion ist eine längere intravenöse Antibiotika-Therapie nötig (7–10 Tage und länger).

Prophylaxe

Die wichtigste prophylaktische Maßnahme besteht im Gebrauch von Kondomen. Weitere Maßnahmen umfassen zum Bei-

spiel die prophylaktische Behandlung von Sexualpartnern oder das Screening bei Personen mit hohem Infektionsrisiko.

Literatur

- Akkinepally S, Douglass E, Moreno A. Tricuspid valve gonococcal endocarditis: fourth case report. *Int J Infect Dis* 2009; 14 Suppl. 3: e196–7
- Balmelli C, Günthard H F. Gonococcal tonsillar infection – a case report and literature review. *Infection* 2003; 31: 362–5
- Bernstein K T, et al. Chlamydia trachomatis and Neisseria Gonorrhoeae transmission from oropharynx to the urethra among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1793–7
- Bernstein K T, et al. Rectal gonorrhoea and Chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2010; 53: 537–43
- Brunel AS, et al. Une péritonite sexuellement transmise. *Méd malad infect* 2008; 38: 233–4
- Burgis J T, Nawaz H. Disseminated gonococcal infection in pregnancy presenting as meningitis and dermatitis. *Obstet & Gynecol* 2006; 108: 798–801
- Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 332–6
- Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in Neisseria Gonorrhoeae. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 427–32
- Cove-Smith A, Klein J L. Gonococcal endocarditis. Forgotten but not quite gone. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 696–741
- Dalla Vestra M, et al. Acute septic arthritis: remember Gonorrhoea. *Rheumatol Int* 2008; 29: 81–5
- Enders M, et al. Gonorrhö. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 191–2
- Faibis F, et al. Endocardite infectieuse compliquant une infection à Neisseria Gonorrhoeae. *Méd malad infect* 2009
- Farhi D, Dupin N. The rise of fluoroquinolone – resistant Neisseria Gonorrhoeae. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 223–4
- Ghosn S H, Kibbi A-G. Cutaneous gonococcal infections. *Clin Dermatol* 2004; 22: 476–80
- Giannini C M, et al. Culture of non-genital sites increases the detection of gonorrhoea in women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010
- Herchline T E, Inkrott B P. Resistance trends in Neisseria Gonorrhoeae in Southwestern Ohio. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 121–2
- Herida M, et al. Increase of Neisseria Gonorrhoeae ciprofloxacin resistance in France in 2001–2001. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 6–7
- Knecht G, Bodtlaender A, Locher L, Lutz T, Gute P, Schoenian U. Antimicrobial resistance for Neisseria gonorrhoeae in patients at a private doctor's office over a period of 24 months. 10. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2010) Köln, 23.-26.06.2010 (Abstract)
- Krause W. Male accessory gland infection. *Andrologia* 2008; 40: 113–6
- Le Lin B, et al. A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant Neisseria Gonorrhoeae, 2002–2005. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 243–6
- Martin M C, et al. Neisseria Gonorrhoeae meningitis in pregnant adolescent. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1672–4
- Merchent R C, et al. Developing a system to predict laboratory-confirmed chlamydial and/or gonococcal urethritis in adult male emergency department patients. *Postgrad Med* 2010; 122: 52–60
- Morris S R, et al. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhoea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1284–9
- Nenoff P, et al. Genitale Neisseria Gonorrhoeae-Infektionen – aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Labordiagnostik, Resistenzsituation und Therapie. *gyn* 2010; 15: 182–96
- Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007; 44, S3: S 84–101
- Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Kitawaki J, Unemo M. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3538–45
- Raychaudhuri M, et al. A case of duplicitous diplococci. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 441–2
- Ricci P, et al. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: three cases of incidental diagnosis during laparoscopy. *Asymptomatic Fitz-Hugh-Curtis syndrome. J Obstet Gyn* 2008; 28: 352–66
- Robert-Koch-Institut. Zum Auftreten von Resistenzen bei Neisseria Gonorrhoeae im Rhein-Main-Gebiet. *Epid Bull* 2009; Nr. 13: 122–3
- Robert-Koch-Institut. Sechs Jahre STD-Sentinel-Surveillance in Deutschland – Zahlen und Fakten. *Epid Bull* 2010; Nr. 3: 20–7
- Rosenthal EJK, Ulrike Lemberg U, Riegel H. Zum Auftreten von Resistenzen bei Neisseria gonorrhoeae im Rhein-Main-Gebiet. *Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin* 2009; 13: 122–123
- Savage E J, et al. Syphilis and Gonorrhoea in men who have sex with men : a european overview. *Euro Surveill* 2009; 14: 33
- STD Statistics Worldwide, <http://www.avert.org/std-statistics.htm>
- Tapsall J W. What management is there for gonorrhoea in the postquinolone era? *Sex Transm Dis* 2006; 33: 8–10
- Templeton D J, et al. Prevalence, incidence and risk factors for pharyngeal Gonorrhoea in a community-based HIV-negative cohort of homosexual men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 90–6
- Thomas S B, et al. An unusual case of gonococcal arthritis of the finger. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 1335–8
- Tzelepi E, et al. Changing figures of antimicrobial susceptibility and serovar distribution in Neisseria Gonorrhoeae isolated in Greece. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 115–20
- Unemo M, Shipitsyna E, Domeika M; Eastern European Sexual and Reproductive Health (EE SRH) Network Antimicrobial Resistance Group. Recommended antimicrobial treatment of uncomplicated Gonorrhoea in 2009 in 11 East European countries: implementation of a Neisseria Gonorrhoeae antimicrobial susceptibility programme in this region is crucial. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 442–4
- White C. New Gonorrhoea strains are resistant to antibiotics. *Br Med J* 2006; 333 : 825
- Wilmore S M S, Reynolds C J. Gonococcal peritonitis post laparotomy in a 38-year-old woman: a case report. *Cases J* 2009; 17: 8080
- Yadav A, et al. Shoulder pain: a presentation of bilateral gonococcal arthritis of the shoulders. *J Emerg Med* 2009; 36: 19–22
- Yokoi S, et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1275–7

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff

Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie
Labor für medizinische Mikrobiologie
Straße des Friedens 8
04579 Mölbis

Prof. Dr. Werner Handrick

Institut für Medizinische Diagnostik
Oderland, Frankfurt (Oder)

Dr. med. Matthias Schulze

Praxis für Urologie, Andrologie und
Onkologie, Markkleeberg

Dr. med. Constanze Krüger

Dr. med. Jürgen Herrmann

Labor für medizinische Mikrobiologie Mölbis

Dr. med. Aspasia Manos

Beratungsstelle für sexuell übertragbare
Krankheiten und AIDS, Abteilung Hygiene,
Gesundheitsamt der Stadt Leipzig

Prof. Dr. Peter K. Kohl

Gonokokken-Konsiliarlabor, Klinik für
Dermatologie und Venerologie, Vivantes-
Klinikum, Berlin-Neukölln

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten lassen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.