

Asthma bronchiale

Bewährte Strategien und neue Behandlungsoptionen

Das Krankheitsbild Asthma hat sich in den letzten Jahrzehnten verändert. Früher war eine stark ausgeprägte Fluktuation der Beschwerden mit nicht selten lebensbedrohlichen Asthmaanfällen eher die Regel als die Ausnahme. Inzwischen ist es durch die systematische leitlinienorientierte Therapie möglich, nicht nur diesen krisenhaften Verlauf weitgehend zu vermeiden, sondern auch die Langzeitprognose deutlich zu verbessern. In den letzten zehn Jahren nahmen asthmabedingte Todesfälle erfreulicherweise um 30 Prozent ab. Der folgende Beitrag beleuchtet das sinnvolle diagnostische Vorgehen sowie die aktuellen therapeutischen Optionen.

Almuth Pforte

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Patienten klagen über Atemnot, häufig auch anfallsweise. Husten, auch ohne Dyspnoe, kann ebenfalls ein führendes Symptom sein, oft begleitet von viskösem Sekret. Schmerzen retrosternal und ein thorakales Engegefühl machen häufig eine Abgrenzung gegen kardiovaskuläre Erkrankungen erforderlich. Die Unterscheidung von anderen wichtigen obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) wird bereits anamnestisch erleichtert, wenn der Patient eine grosse Variabilität der Beschwerdeintensität angibt. Typisch für das Asthma sind Schwankungen insbesondere der zirkadianen Rhythmik mit häufigen nächtlichen Beschwerden sowie Begleitsymptome wie Rhinitis, Konjunktivitis oder kutane Reaktionen.

MERKSÄTZE

- ❖ Typische Asthmasymptome sind Atemnot und Husten, wobei die Beschwerden eine grosse Variabilität zeigen.
- ❖ Die Bestimmung des Gesamt-IgE gehört zu den Basisuntersuchungen bei Asthmaverdacht.
- ❖ Die Behandlung von Asthma wird unterteilt in Dauer- und Bedarfstherapie.

Pathophysiologisch entwickelt sich auf dem Boden einer durch T-Lymphozyten vermittelten immunologischen Reaktion eine Konstriktion der Bronchialschleimhaut mit Ödembildung und verstärkter Schleimproduktion. Ätiologisch kommen unterschiedliche Stimuli wie Allergene, Infektionserreger oder auch physikalische Reize als Auslöser infrage.

Eine genetische Disposition liegt insbesondere beim allergischen Asthma vor. Die Wahrscheinlichkeit, selbst zu erkranken, liegt für Kinder, deren Eltern beide an allergischem Asthma leiden, bei deutlich über 50 Prozent.

In der Beurteilung von Verlauf und Schweregrad des Asthmas gewinnt die Charakterisierung des Phänotyps anhand bestimmter Merkmale zunehmend an Bedeutung. Neben dem allergischen und nicht allergischen Asthma wird zum Beispiel eine vorwiegend mit Husten einhergehende Erkrankung als «cough-variante asthma» bezeichnet. Unter Bezug auf zelluläre Veränderungen im Blut oder im Sputum hat sich der Begriff eosinophiles Asthma etabliert, das mit häufigen schweren Exazerbationen einhergeht.

Epidemiologie

Bei Erwachsenen beträgt die Asthmaprävalenz weltweit 5 Prozent, bei Kindern bis zu 10 Prozent, die Tendenz ist steigend. Die Ursachen sind vielfältig, insbesondere die Zunahme von Allergien sowie die Umwelt- und Lebensbedingungen einer industrialisierten Welt dürften hier wesentlich verantwortlich sein. Hinter dem Begriff Hygienehypothese verbergen sich Studienergebnisse, die darauf hindeuten, dass das Aufwachsen im städtischen Umfeld mit einem höheren Risiko verbunden ist, im späteren Leben an Asthma zu erkranken, als eine Kindheit in ländlicher Umgebung, wo der frühe direkte Kontakt mit organischen Stäuben und Endotoxinen, hervorgerufen durch Haus- und Nutztiere, gelagertes Getreide und Heu, zu einer präventiv wirksamen Stimulierung des Immunsystems führt.

Diagnostik

Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose Asthma ist eine Lungenfunktionsprüfung erforderlich. Die Spirometrie erfasst die Vitalkapazität (VC) sowie die Einsekundenkapazität (FEV₁). Daraus lässt sich der Tiffeneau-Index (FEV₁ in % der VC) errechnen. Der Grenzwert für FEV₁ und Tiffeneau-Index liegt bei 80 Prozent des Sollwerts. Bei 70 Prozent oder darunter sollte die Reversibilität der obstruktiven Ventilationsstörung geprüft werden. Die Methode der Bodyplethysmografie erlaubt zusätzlich die Erfassung des Atemwegswiderstands und des Ausmasses der pulmonalen Überblähung.

In grösseren Abständen sollten auch diese Parameter erfasst werden. Für die Verlaufskontrolle und die Beurteilung eines Therapieerfolgs ist die Spirometrie in der Regel eine sinnvolle Methode.

Reversibilitätstest

Zur Prüfung der akuten Reversibilität erfolgt unmittelbar nach Durchführung der Lungenfunktionsprüfung die Broncholyse mit einem kurz wirksamen β 2-Sympathomimetikum. Im Rahmen einer Kontrolluntersuchung 20 Minuten nach Inhalation des Medikaments lässt sich dokumentieren, ob es zur Normalisierung oder partiellen Besserung der Atemwegsobstruktion gekommen ist. Tritt eine Besserung der FEV₁ um 15 Prozent des Sollwerts ein, gelten die Kriterien einer Reversibilität als erfüllt. Die Diagnose eines Asthma bronchiale wird hierdurch bekräftigt, eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zur COPD ist allerdings durch diesen Befund allein nicht möglich. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Broncholyse auch unter Anwendung anderer Bronchodilatoren sinnvoll sein.

Bronchiale Hyperreagibilität

Nicht selten zeigt sich auch bei anamnestischen Hinweisen auf ein Asthma in der Lungenfunktion in Ruhe ein Normalbefund. In dieser Situation kommt die Anwendung eines inhalativen Provokationstests in Betracht, mit dem eine Atemwegsobstruktion induziert werden kann.

Häufig erfolgt ein orientierender Test mit pharmakologischen Substanzen wie Metacholin, Histamin oder Acetylcholin. Zur Graduierung einer Hyperreagibilität der Atemwege wird die Dosis des Wirkstoffs angegeben, der in der Lage ist, einen Abfall der FEV₁ um 20 Prozent oder mehr beziehungsweise einen entsprechenden Anstieg des Atemwegswiderstands zu provozieren. Physikalische Reize, zum Beispiel im Rahmen einer Kaltluftprovokation, werden ebenfalls bei entsprechenden Hinweisen auf die Auslösung der Beschwerden angewendet. Bei speziellen allergologischen Fragestellungen, insbesondere auch dann, wenn es um arbeitsmedizinische Probleme geht, kann eine spezifische Provokation mit einer oder mehreren Substanzen aus der beruflichen oder häuslichen Umgebung des Patienten sinnvoll sein.

«Peak-Flow»-Messung

Mit einem «Peak-Flow»-Meter können Patienten ihre aktuelle Lungenfunktion im häuslichen Umfeld oder am Arbeitsplatz unkompliziert selbst messen, um die Variabilität der Symptomatik zu dokumentieren. Erfasst wird dabei der maximale expiratorische Atemfluss nach maximaler Inspiration. Die Aussagekraft wird allerdings erheblich durch die individuelle Mitarbeit des Patienten beeinflusst.

Labordiagnostik

In den letzten Jahren hat der Stellenwert der Labordiagnostik beim Asthma bronchiale erheblich an Bedeutung zugenommen, da eine Reihe von Faktoren als Biomarker der Erkrankung etabliert werden konnte. Zu den Basisuntersuchungen gehört die Bestimmung des Gesamt-Immunglobulin E (IgE) bei jedem neu diagnostizierten Asthma, um Hinweise auf eine mögliche allergische Verursachung frühzeitig zu erkennen.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Typ-I-Sensibilisierung kann ergänzend die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper unter Berücksichtigung anamnestischer Kriterien individuell veranlasst werden.

Ein besonderes Augenmerk gilt seit einigen Jahren den eosinophilen Granulozyten im Differenzialblutbild sowie im Sputum. Als besonders aussagekräftig für das Asthma gilt der Nachweis einer Eosinophilie im Sputum. Da dieser mit einem aufwendigen und methodisch noch nicht genügend ausgereiften Verfahren durchgeführt wird, konnte er im klinischen Alltag bisher nicht ausreichend etabliert werden. Erfreulicherweise konnte für die Bestimmung der Gesamtkonzentration der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, die in hämatologischen Labors technisch einfach durchführbar ist, inzwischen ebenfalls eine gute Korrelation mit der Asthmaaktivität gezeigt werden, sodass diese Untersuchung als Biomarker für das Asthma sinnvoll und praktikabel erscheint. Die Bestimmung des Proteins Periostin im Serum hat in Studien eine Korrelation zur Expression der Typ-2-Zytokine Interleukin (IL) 5 sowie IL-2 erkennen lassen. Es dürfte als zusätzlicher Serumparameter in naher Zukunft genutzt werden, um Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit Biologika profitieren, welche gegen diese proinflammatorischen Mediatoren gerichtet sind. Einen kommerziell erhältlichen Test gibt es bis anhin nicht.

Allergologische Diagnostik

Ein Allergiehauttest (Prick) mit ubiquitären Inhalationsallergenen, bei entsprechender Fragestellung auch mit Nahrungsmittel- und sonstigen Allergenen, ist angesichts der Häufigkeit einer atopischen Beteiligung des Asthmas von zirka 80 Prozent ein wichtiger Bestandteil der Erstdiagnostik. Individuell können ergänzende allergologische Untersuchungen sinnvoll sein, zum Beispiel ein Intrakutantest sowie die nasale oder die bronchiale Provokation mit fraglich relevanten Substanzen aus dem häuslichen oder beruflichen Umfeld des Patienten.

Messung organischer Substanzen im Exhalat

Einen interessanten Ansatz stellt die Möglichkeit dar, mittels «elektronischer Nasen» Moleküle, die im Rahmen einer entzündlichen Reaktion der Bronchialschleimhaut vermehrt freigesetzt werden, im Exhalat zu erkennen und die Intensität ihres Vorkommens zu messen. Verbreitung gefunden hat bis anhin die Bestimmung von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO). Die gemessenen Werte zeigen eine gute Korrelation zu einer Beeinflussbarkeit des Asthmas durch Kortikosteroide. Wiederholte Messungen erlauben eine adäquate Verlaufsbeurteilung. Allerdings wird die Sensitivität derzeit als nicht ausreichend bewertet, sodass noch keine eindeutigen Empfehlungen zur Anwendung beim Asthma vorliegen.

Differenzialdiagnose und Begleiterkrankungen des Asthmas

Neben der COPD gibt es eine Reihe weiterer Erkrankungen, die mit asthmaähnlichen Beschwerden einhergehen können. Um sie auszuschliessen, können individuell auch eine Bildgebung der Thoraxorgane durch Röntgenaufnahme oder Computertomografie und bei besonderen Fragestellungen

Tabelle 1:

Wichtige Differenzialdiagnosen des Asthma bronchiale

- ❖ COPD
- ❖ Mukoviszidose
- ❖ «vocal cord dysfunction» (VCD)
- ❖ stenosierende Prozesse der zentralen Atemwege, z.B. zentrales Bronchialkarzinom
- ❖ gastroösophagealer Reflux
- ❖ Herzinsuffizienz
- ❖ Churg-Strauss-Syndrom
- ❖ Hyperventilation

Tabelle 2:

**Asthma bronchiale –
Graduierung der Symptomenkontrolle**

Kriterien	Kontrolliertes Asthma	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
	alle Kriterien erfüllt	1–2 Kriterien innerhalb 1 Woche	3 oder mehr Kriterien des teilweise kontrollierten Asthmas innerhalb 1 Woche
Symptome tagsüber	keine bis 2 × pro Woche	öfter als 2 × pro Woche	
Einschränkungen im Alltag	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation	nein – 2 × pro Woche	ja	
Nächtliche Symptome	nein	ja	
Lungenfunktion (PEF oder VEF ₁)	normal	<80% des Sollwerts	
Exazerbationen	nein	1 oder mehr pro Jahr	

auch eine Bronchoskopie zusätzlich erforderlich sein (vgl. *Tabelle 1*).

Häufig besteht eine Komorbidität des Asthmas mit Erkrankungen der oberen Atemwege (Sinusitis), einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sowie kardiovaskulären Problemen. Nach diesen sollte bei Diagnosestellung eines Asthmas ebenso zielgerichtet gefahndet werden wie nach dem ebenfalls bei Asthmatikern häufigen Schlafapnoe-Syndrom. In der letzten Zeit haben Studien darüber hinaus ein Auge auf den Zusammenhang zwischen Adipositas und Asthmainstabilität geworfen.

Schweregrade des Asthmas

Aufgrund der grossen Variabilität der Beschwerden ist eine Stadieneinteilung des Asthmas praktisch nicht möglich. Eine Bewertung der Erkrankung auf der Grundlage der in der

Regel nur in grösseren Abständen gemessenen Lungenfunktionsveränderungen berücksichtigt die oft sehr kurzfristige Fluktuation nicht in ausreichendem Umfang.

Wichtig für den klinischen Alltag ist hingegen eine Erfassung der aktuellen Beschwerdeintensität, die durch die Begriffe

- ❖ kontrolliert
 - ❖ teilweise kontrolliert sowie
 - ❖ unkontrolliert
- charakterisiert wird.

Wichtige Aspekte betreffen die Häufigkeit der Beschwerden, Einschränkungen im täglichen Leben und Angaben zur durchgeführten Dauer- und Bedarfstherapie. Weitere Kriterien bilden Lungenfunktionsergebnisse, Daten über Exazerbationen sowie über das Auftreten von Asthmaanfällen ohne oder mit Krankenhausbehandlung (*Tabelle 2*).

Medikamentöse Therapie

Die Therapie des Asthma bronchiale wird unterteilt in die Bedarfstherapie und in die Dauertherapie. Sie basiert auf der Anwendung von zwei unterschiedlich wirksamen pharmakologischen Prinzipien (vgl. *Tabelle 3*).

Zur Anwendung kommen dabei:

- ❖ bronchodilatatorisch wirksame Medikamente
- ❖ antiinflammatorisch wirksame Medikamente.

Zu den bronchienerweiternden Medikamenten zählen β₂-Sympathomimetika und Anticholinergika.

Als antiinflammatorische Substanzen können Kortikosteroide inhalativ oder in systemisch wirksamer Applikationsform eingesetzt werden, ausserdem der Leukotrienantagonist Montelukast und Theophyllin bei definierten Indikationen. Für Patienten mit schwerem allergischem Asthma steht darüber hinaus der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zur Verfügung.

Inhalative Asthmatherapie

Im Mittelpunkt der Asthmatherapie steht die inhalative Applikation von bronchienerweiternden Substanzen und Kortikosteroiden:

- ❖ in Form von Dosieraerosolen
- ❖ mittels Pulversystemen in verschiedenen Devices
- ❖ über Vernebler.

Durch diesen Behandlungsweg lässt sich eine gute Deposition der Wirkstoffe im Bereich des Bronchialsystems bei gleichzeitiger Minimierung systemischer Nebenwirkungen erzielen. Die inhalative Behandlung stellt die Basis einer leitliniengerechten Therapie für die grösste Zahl aller Asthmapatienten dar, sie wird im Bedarfsfall stadiengerecht ergänzt beziehungsweise modifiziert (vgl. *Tabelle 3*).

Von grosser Bedeutung für den Therapieerfolg ist dabei nicht nur die Entscheidung für ein geeignetes Medikament beziehungsweise für eine geeignete Kombination, sondern auch für das richtige Device.

Für die Compliance ist es sehr wichtig, sich als behandelnder Arzt bei der Erstverordnung ausreichend Zeit zu nehmen, um die Handhabung des empfohlenen Inhalators zu erläutern und die Anwendung durch den Patienten zu beobachten und gegebenenfalls zu korrigieren. Auch im Verlauf sollte die Inhalationstechnik immer wieder überprüft werden, da ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung gelegentlich auf eine falsche Inhalationstechnik zurückzuführen ist.

Tabelle 3:
Asthma bronchiale –
Therapieempfehlungen für Erwachsene

	Dauertherapie	Bedarfstherapie
Stufe 1		
intermittierendes Asthma	keine – ICS erwägen	kurz wirksames β 2-Sympathomimetikum
Stufe 2		
mittelgradig persistierend	ICS in niedriger Dosierung	kurz wirksames β 2-Sympathomimetikum
Stufe 3		
mittelgradig persistierend	ICS in niedriger oder mittlerer Dosierung plus lang wirksames β 2-Sympathomimetikum (LABA), ggf. lang wirksames Anticholinergikum	kurz wirksames β 2-Sympathomimetikum ggf. ICS/LABA
Stufe 4		
schwergradig persistierend	ICS in hoher Dosierung plus lang wirksames β 2-Sympathomimetikum, LAMA sowie Montelukast und/oder retardiertes Theophyllin	kurz wirksames β 2-Sympathomimetikum
Stufe 5		
schweres Asthma	eventuell zusätzlich systemische Glukokortikoide Anti-IgE: Omalizumab	

Besteht ein solcher Verdacht, kann es sinnvoll sein, auf ein anderes System umzustellen.

β 2-Sympathomimetika

Die bronchodilatatorischen Medikamente werden nach der Dauer ihrer therapeutischen Effektivität in kurz und lang wirksame Substanzen eingeteilt.

Zu den kurz wirksamen Bronchodilatoren (SABA) gehören die β 2-Sympathomimetika Salbutamol, Reproterol (nicht im «Arzneimittel-Kompendium» der Schweiz), Fenoterol und Terbutalin.

Zu den lang wirksamen β 2-Sympathomimetika (LABA) gehören die Substanzen Salmeterol und Formoterol mit zirka 12-stündiger sowie Vilanterol (in der Schweiz als Fixkombination mit Fluticasonfuroat zugelassen) mit zirka 24-stündiger Wirkungsdauer. Als Besonderheit kann Formoterol aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts in Verbindung mit einem inhalierbaren Kortikosteroid auch für die Bedarfstherapie genutzt werden, im Sinne des sogenannten Konzepts MART (maintenance and reliever).

Im Gegensatz zur COPD sind für Asthmapatienten alle lang wirksamen β 2-Sympathomimetika ausschliesslich in Kombination mit einem inhalierbaren Kortikosteroid (ICS) zugelassen.

Kortikosteroide

Die inhalativ anwendbaren Wirkstoffe (ICS) Beclometason, Budesonid, Fluticason, Mometason und Ciclesonid stehen als Einzelsubstanz, zum Teil auch als Bestandteil von Fixkombinationen mit lang wirksamen β 2-Sympathomimetika, für die inhalative Therapie zur Verfügung.

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass es durch die kombinierte Anwendung von antiinflammatorischer und bronchodilatatorischer Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung der FEV₁ sowie zur Abnahme der Notwendigkeit einer zusätzlichen Bedarfstherapie kommt. Für die Verordnung einer Fixkombination bei entsprechender Indikation spricht ausserdem, dass eine deutliche Steigerung der Compliance bei Vereinfachung der Therapie durch die Anwendung nur eines Devices beobachtet wurde.

Die Gabe von Kortikosteroiden in oraler oder parenteraler Form ist besonderen Problemen vorbehalten. Sie hat ihren Stellenwert bei der Behandlung des akuten Asthmaanfalls, zeitlich begrenzt bei Exazerbationen der Erkrankung sowie in der längerfristigen Therapie des schweren Asthmas.

Anticholinergika

Während das kurz wirksame Anticholinergikum (SAMA) Ipratropiumbromid bereits langfristig in der Asthmatherapie angewendet wird, besteht erst seit 2014 die Zulassung für den lang wirksamen Wirkstoff (LAMA) Tiotropium als Zusatzmedikament für die Patienten, bei denen keine zufriedenstellende Asthmakontrolle mit ICS/LABA erzielt werden konnte.

Leukotrienantagonisten

Als einzige Substanz dieser Gruppe ist Montelukast als Therapie bei Asthma bronchiale zugelassen. Es ist indiziert bei mittelschweren Formen der Erkrankung als ergänzende Therapie, falls mit ICS/LABA keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Beim kindlichen Asthma ist Montelukast nicht zuletzt wegen der oralen Applikationsform ein bevorzugtes Medikament.

Theophyllin

Aufgrund der Entwicklung der hocheffizienten inhalativen Kombinationstherapie hat Theophyllin seine frühere Rolle als wichtiges Asthmatherapeutikum seit Langem eingebüsst. Insbesondere die geringe therapeutische Breite und die gravierenden Nebenwirkungen in Form von Rhythmusstörungen schränken die Anwendung erheblich ein. In der Notfallbehandlung des Asthmaanfalls wird es weiterhin empfohlen, ebenso in retardierter Form als additives Medikament bei nicht ausreichend kontrolliertem Asthma.

Biologika

Für Patienten mit schwerem allergischem Asthma sowie für einige weitere Indikationen ist die Behandlung mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zugelassen. Für diese Substanz konnte gezeigt werden, dass es unter Therapie zur signifikanten Abnahme der Exazerbationsfrequenz kommt und dass eine signifikante Reduktion der täglichen Kortikosteroiddosis möglich ist. Seit Anfang 2016 steht ausserdem der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab für die Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas zur Verfügung.

In einer Reihe von Studien werden derzeit als weitere Medikamente für diese Indikation die Antikörper Reslizumab sowie Benralizumab untersucht. Ausserdem werden zusätzliche Antagonisten von anderen Th-2-assoziierten Zytokinen wie IL-4 und IL-13 für den therapeutischen Einsatz bei schweren Asthmaformen evaluiert.

Schulung und Prävention

Bereits bei Diagnosestellung sollte dem Patienten vermittelt werden, dass es sich bei Asthma um eine in der Regel gut behandelbare Erkrankung handelt. Die Schulung des Patienten und seiner Familie ist ein wichtiger Bestandteil des therapeutischen Konzepts. Informationen über Präventionsmöglichkeiten wie Vermeidung des Kontakts mit relevanten Allergenen, Fragen der spezifischen Immuntherapie oder auch ein konsequenter Verzicht auf das Rauchen gehören ebenso in diesen Kontext wie die regelmässige Erfassung der Symptome von möglichen relevanten Begleiterkrankungen wie Sinusitiden, kardiovaskulären Problemen und deren Therapie (Betablocker?) oder gastroösophagealem Reflux. Für die Bewältigung individueller Aspekte wie zum Beispiel der nicht seltenen psychogenen Komponente des Asthmas spielt ein vertrauensvolles Verhältnis zum behandelnden Arzt eine entscheidende Rolle.

Einen hohen Stellenwert nimmt die Selbsteinschätzung des Patienten bezüglich seiner aktuellen Beschwerdeintensität ein.

Insbesondere das rechtzeitige Erkennen einer sich anbahnenden Notfallsituation muss ihm möglich sein. Darüber hinaus soll er mit der Dosierung von Bedarfsmedikamenten vertraut sein und hilfreiche Atemtechniken praktizieren können. Es gilt zu beachten, dass beim Asthma von einem erhöhten Risiko für Atemwegsinfekte auszugehen ist, und dass für Patienten aller Altersgruppen die Impfung gegen Influzaviren und Pneumokokken empfohlen wird. ❖

Prof. Dr. Almuth Pforte
 Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin
 Kliniken Dr. Müller und Herz-Gefäss-Zentrum Nymphenburg
 Am Isarkanal 36
 D-81379 München

Interessenkonflikte: Die Autorin hat finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeit von den Firmen Astra Zeneca, Novartis und TEVA erhalten.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 20/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.