

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten

AWMF-Register-Nr.: 020-003

Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough

Federführend: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin,
beteiligt: Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen,
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Ärzteverband Deutscher Allergologen

P. Kardos¹, Q. T. Dinh², K.-H. Fuchs³, A. Gillissen⁴, L. Klimek⁵, M. Koehler⁶, H. Sitter⁷, H. Worth⁸

1. Gemeinschaftspraxis & Zentrum für Allergie, Pneumologie, Schlafmedizin an der Klinik Maingau vom Roten Kreuz, 60318 Frankfurt am Main. E-Mail: Kardos@lungenpraxis-maingau.de

2. Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin Abteilung für Experimentelle Pneumologie und Allergologie, Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin; Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar E-Mail: Thai.Dinh@uks.eu

3. University of California San Diego, Center for the Future of Surgery, 9500 Gilman Drive, MC:0740, La Jolla, CA 92093, USA E-Mail: Karl-Herrmann.Fuchs@gmx.de

4. Kreiskliniken Reutlingen / Ermstaklinik, Med. Klinik III, Stuttgarterstr. 100, 72574 Bad Urach, Email: gillissen_a@klin-rt.de

5. Zentrum für Rhinologie und Allergologie, An den Quellen 10 D-65183 Wiesbaden E-Mail: Ludger.Klimek@allergiezentrum.org

6. Dr. med. Michael Köhler, Vorsitzender der Deutschen Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V. Geschäftsstelle Adnet-Str. 14, 55276 Oppenheim E-Mail info@pat-liga.de

7. Institut für Theoretische Chirurgie, Klinikum der Philipps-Universität Baldingerstraße I, 35043 Marburg

8. Facharztforum Fürth, Bahnhofplatz 6, 90762 Fürth E-Mail: h.worth49@gmail.com

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Präambel | 5 |
| EMPFEHLUNGEN UND STATEMENTS | 8 |
| Kapitel 1 | 15 |
| Epidemiologie des Hustens | 15 |
| Kapitel 2 | 17 |
| Physiologie | 17 |
| 2.2 Zentrale Regulation des Hustenreflexes | 18 |
| 2.3 Extrapulmonale Regulation des Hustenreflexes | 18 |
| 2.4 Die Rolle der TRP-Ionen-Kanäle, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) und γ -Aminobuttersäure (GABA) Rezeptoren beim Hustenreflex | 18 |
| 2.5 Entzündungsmediatoren induzierter Husten | 19 |
| 2.6 Hypersensitivität oder Hyperreaktivität des Hustenreflexes | 21 |
| Kapitel 3 | 24 |
| Klassifizierung und klinische Ursachen des Hustens | 24 |
| 3.1 Merkmale der Klassifizierung | 24 |
| 3.2 Produktiver und nicht-produktiver (trockener Reiz-)Husten | 25 |
| 3.3 Akuter, subakuter und chronischer Husten | 26 |
| Kapitel 3 Zusammenfassung und praktische Empfehlungen: | 28 |
| Kapitel 4 | 30 |
| Der akute Husten | 30 |
| 4.1 Akute virale Erkältungsinfekte (Englisch: „Common Cold“) | 30 |
| 4.2 Allergische Erkrankungen im Bereich der oberen Atemwege | 30 |
| 4.3 Asthma | 31 |
| 4.4 Aspiration | 31 |
| 4.5 Akute inhalative Intoxikationen (Unfälle am Arbeitsplatz, Brände, Schnüffeln von Lösungsmitteln) | 31 |
| 4.6 Pneumonie | 31 |
| 4.7 Exazerbation der COPD | 32 |
| 4.8 Pleuritis | 32 |
| 4.9 Lungenembolie | 32 |
| 4.10 Pneumothorax | 32 |
| 4.11 Akute kardiale Erkrankungen | 32 |
| Kapitel 4 (Akuter Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen: | 33 |
| Kapitel 5 | 35 |
| Subakuter Husten | 35 |
| 5.1 Pertussis | 35 |

| | |
|---|----|
| 5.2 Postvirale Rhinosinusitis | 36 |
| 5.3 Postinfektiöser Husten | 36 |
| Kapitel 5 (Subakuter Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen: | 37 |
| Kapitel 6 | 39 |
| Chronischer Husten | 39 |
| 6.1 Erkrankungen der oberen Atemwege | 39 |
| 6.1.1 Chronische Erkrankungen von Nase und Nebenhöhlen | 40 |
| 6.1.2 Chronische Erkrankungen von Pharynx und Larynx | 40 |
| 6.1.3 Chronische Ohraffektionen | 41 |
| 6.1.4 VCD („vocal cord dysfunction“), (Pseudoasthma) | 41 |
| 6.2 Asthma | 41 |
| 6.3 Husten als Asthmaäquivalent: | 42 |
| 6.4 Eosinophile Bronchitis | 42 |
| 6.5 Chronische Bronchitis und COPD | 43 |
| 6.5.1 Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis | 43 |
| 6.5.2 COPD | 43 |
| 6.6 Bronchiektasenerkrankung | 44 |
| 6.7 Lungenparenchymerkrankungen | 45 |
| 6.8 Gastroösophagealer Reflux (GÖR) | 45 |
| 6.9 Medikamente als Hustenauslöser | 49 |
| 6.10 Tuberkulose | 50 |
| 6.11 Somatisches Husten - Syndrom (früher psychogener oder habitueller Husten) und Husten Tic | 50 |
| Kapitel 6 (Chronischer Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen: | 51 |
| Kapitel 7 | 58 |
| Chronischer idiopathischer Husten (CIC) (chronic idiopathic cough) und chronischer refraktärer Husten (CRC) | 58 |
| 7.1 Chronisch refraktärer Husten (CRC): | 59 |
| 7.2 Chronisch idiopathischer Husten (CIC): | 59 |
| Kapitel CIC und CRC Zusammenfassung: | 60 |
| Praktische Empfehlungen | 60 |
| Kapitel 8 | 62 |
| Diagnostik des Hustens | 62 |
| 8.1 Akuter Husten | 62 |
| 8.2 Subakuter Husten | 63 |
| 8.3 Chronischer Husten | 63 |
| 8.4 Ambulante oder stationäre Diagnostik | 65 |

| | |
|--|----|
| 8.5 Nebenwirkungen und Komplikationen bei der Abklärung von Husten_____ | 65 |
| Kapitel 9 _____ | 69 |
| SYMPTOMATISCHE THERAPIE _____ | 69 |
| 9.1 Atemphysiotherapie _____ | 69 |
| 9.2 Medikamentöse Therapie des Hustens _____ | 70 |
| 9.2.1 Protussive (mukoaktive) Therapie) _____ | 70 |
| 9.2.1.1 Chemisch definierte Expektorantien _____ | 70 |
| 9.2.1.2 Phytotherapeutika _____ | 71 |
| 9.2.1.3 Medikamente zur Steigerung der mukoziliären Clearance _____ | 72 |
| 9.2.2 Antitussive Therapie _____ | 72 |
| 9.2.2.1 Medikamente zur Verringerung der Schleimproduktion _____ | 72 |
| 9.2.2.2 Medikamente zur Reduktion der Reizung der Hustenrezeptoren im Pharynx _____ | 72 |
| 9.2.2.3 Schleimhautabschwellende Substanzen _____ | 73 |
| 9.2.2.4 Antibiotika _____ | 73 |
| 9.2.2.5 Entzündungshemmende Substanzen _____ | 73 |
| 9.2.2.6 Hustentherapeutika mit vorwiegender Wirkung am Reflexbogen (Lokalanästhetika) __ | 74 |
| 9.2.2.7 Vorwiegend zentral wirkende Antitussiva _____ | 74 |
| 9.2.2.8 Hustentherapeutika mit Wirkung am Effektor Organ (Muskelrelaxantien) _____ | 76 |
| Kapitel 9 Zusammenfassung _____ | 76 |
| Praktische Empfehlungen: _____ | 76 |

Präambel

Die erste Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten wurde 2004 publiziert [1], ein update folgte 2010 [2]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) publizierte 2014 eine Husten Leitlinien für Allgemeinärzte http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140323.pdf . Alle drei Leitlinien wurden seinerzeit mit allen Elementen der systematischen Erstellung entwickelt und der Stufe 3 zugeordnet.

Die wissenschaftliche Entwicklung der vergangenen Jahre erfordert eine Aktualisierung. Die bisherige Leitlinie Husten der DGP (ICD 10 Klassifikation R 05) beinhaltete Empfehlungen für alle Ärzte, die erwachsene Patienten mit Husten, einem sehr häufigen Symptom bzw. einer sehr häufigen Beschwerde behandeln. Solche Patienten werden in erster Linie ambulant beim Allgemeinarzt versorgt. Eine neue Version der DEGAM Leitlinie für Allgemeinärzte ist für das Frühjahr 2019 angekündigt. Die DGP hat sich daher entschlossen die vorliegende neue Version ihrer Leitlinie Husten in erster Linie für Pneumologen zu konzipieren und damit andere Schwerpunkte zu setzen, als die DEGAM. Im Fokus dieser S2K Leitlinie stehen nicht mehr alle Erkrankungen, die mit Husten einhergehen, sondern differenzialdiagnostische und therapeutische Probleme bei Patienten, die vom Allgemeinarzt zur Abklärung überwiesen werden.

Die Leitlinie wurde dementsprechend – unter Beteiligung von Patientenorganisationen – von Pneumologen, erstellt. Experten aus den benachbarten Disziplinen für die Erarbeitung von Empfehlungen für den Husten, der durch Erkrankungen aus dem Bereich der oberen Atemwege oder beim gastroösophagealen Reflux getriggert wird, wurden hinzugezogen. Diese Kapitel wurden ausführlich dargestellt, da sie für den Pneumologen fachfremd, aber bei der Abklärung der Ursache des Hustens unerlässlich sind. Ein besonders breiter Raum wurde gerade diesen Kapiteln gewidmet, um den Bedarf an Zusatzinformationen für den Pneumologen zu decken. Des Weiteren, breiter Raum wurde auch der Physiologie des Hustenreflexes gewidmet, um den Wirkungsmechanismus in Entwicklung befindlicher neuen Therapien besser zu verstehen. Im Gegensatz zu dem Jahr 2010, als die letzte Vorläuferversion dieser Leitlinie publiziert wurde, befinden sich jetzt mehrere Substanzen in Phase 3 Prüfungen.

Die notwendigen diagnostischen und therapeutischen Schritte werden in der Leitlinie in eigenen Kapiteln (8 und 9) evaluiert und festgelegt. Dort finden sich auch drei Algorithmen zur Diagnostik des Hustens (Abbildungen 8.1, 8.2 und 8.3). Ziel der Leitlinie ist es zu helfen, die Ursachen des Hustens aufzudecken, die Beeinträchtigungen der Gesundheit so weit als möglich zu beseitigen oder zu reduzieren.

Seit der Publikation der S3 Leitlinie der DGP im Jahr 2010 haben die British Thoracic Society [3] die European Respiratory Society [4,5] und die Japanese Respiratory Society [6] ihre Leitlinien nicht aktualisiert. Das ACCP (American College of Chest Physicians) ist seit 2014 dabei seine 2006 publizierte Leitlinie [7] zu aktualisieren [8]; es wurden jedoch noch nicht alle Kapitel publiziert [9-18].

Eine weitere Besonderheit der vorliegenden Leitlinie ist ihre Aufteilung in neun eigenständige Kapitel mit dem jeweiligen Literaturverzeichnis. Hierdurch soll für den Leser ein schneller, gezielter Zugriff auf die gerade benötigte Information ermöglicht werden.

Andererseits entstehen einige Wiederholungen im Text, auch bei den Abkürzungen und Literaturstellen.

Diese von Experten im Konsensusverfahren unter Leitung eines Systematikers erstellte Leitlinie ist auf die publizierte Evidenz gegründet und beinhaltet Empfehlungen und Stufenschemata für die fachärztliche diagnostische Abklärung und Therapie des Hustens. Starke Empfehlungen wurden mit „soll“, schwache Empfehlungen mit „sollte“ formuliert. „Kann“ Formulierungen bedeuten, dass - meistens mangels Evidenz – keine Empfehlung ausgesprochen werden konnte. Nach Aufklärung des Patienten über diesen Sachverhalt ist hier eine individuelle Entscheidung zu treffen.

Jeder Patient behält seinen Anspruch auf eine individuelle Diagnostik und Therapie; in einem konkreten Fall kann es sinnvoll sein, von der Leitlinie abzuweichen.

Das Layout der Leitlinie wurde gegenüber der Vorgängerversion dahingehend geändert, dass die Empfehlungen und Statements gleich am Anfang, gegliedert nach den einzelnen Kapiteln zu finden sind. Der zu den Empfehlungen gehörende Hintergrundtext befindet sich in den jeweiligen Kapiteln.

Verantwortlich für die Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Federführend ist Peter Kardos (Frankfurt am Main). Die Teilnehmer und Autoren der Publikation sind dem Anhang (Teilnehmerliste Konsensusprozesse) zu entnehmen.

Literatur

1. Kardos P, Cegla U, Gillissen A et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 2004; 58: 570-602
2. Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pnmeumologie und Beatmungsmedizin für Diagnostik und Therapie von Erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 2010; 64: 701-711
3. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61: i1-i24
4. Morice AH, Fantana GA, Belvisi MG et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256-1275
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-492
6. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of C, Kohno S, Ishida T et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 2006; 11 Suppl 4: S135-186
7. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 15-23S
8. Irwin RS, French CT, Lewis SZ et al. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014; 146: 885-889

9. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2017; 152: 1021-1037
10. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 884-890
11. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM et al. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 875-883
12. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2017; 152: 1021-1037
13. Tarlo SM, Altman KW, Oppenheimer J et al. Occupational and environmental contributions to chronic cough in adults: Chest expert panel report. *Chest* 2016, DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.029
14. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016, DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
15. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 150: 1341-1360
16. Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC et al. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015; 147: 804-814
17. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015; 148: 24-31
18. Irwin RS, French CL, Chang AB et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 153: 196-209

EMPFEHLUNGEN UND STATEMENTS

| Empfehlung Statement | Kapitel 1: Epidemiologie | Empfehlungsstärke |
|-------------------------|---|-------------------|
| S ₁ | Husten durch virale Infektion der oberen und/oder der unteren Atemwege ist weltweit der häufigste Grund für eine ärztliche Konsultation | Statement |
| | Kapitel 2: Physiologie | |
| S ₂ | Der Hustenreiz wird üblicherweise durch vagal-sensible Afferenzen vermittelt | Statement |
| S ₃ | Dennoch können virale, bakterielle und auch allergische Rhinosinitiden Husten verursachen, obwohl die oberen Atemwege (Nase und ihre Nebenhöhlen) nicht von vagal-sensiblen, sondern trigeminalen Afferenzen innerviert werden. | Statement |
| S ₄ | Neuronale Veränderungen finden auf unterschiedlichen Ebenen des Hustenreflexbogens statt, z.B. in peripheren und zentralen Hustenrezeptoren. Die peripheren Hustenrezeptoren können durch entzündliche Prozesse der Schleimhaut, und/oder zentrale gesteigerte neuronale Erregbarkeit zu einer Hypersensitivität des Hustenreflexes führen. | Statement |
| | Kapitel 3: Klassifizierung | |
| S ₅ | Die Klassifizierung des Hustens richtet sich nach der Dauer (akut bis zu zwei Wochen, subakut zwischen zwei und acht Wochen, chronisch länger als acht Wochen). | Statement |
| S ₆ | Eine Diagnostik anhand der klinischen Charakteristika des Hustens (trocken, produktiv, etc.) ist nicht hilfreich | Statement |
| S ₇ | Mehrmals im Jahr auftretende jeweils bis zu zwei Wochen anhaltende Episoden von Husten werden als rezidivierender akuter Husten bezeichnet. | Statement |
| E1 | Bei einem chronischen Husten soll die Diagnostik (in der Regel mit einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und einer Lungenfunktionsprüfung) sofort eingeleitet und nach dem Algorithmus vervollständigt werden. | ↑↑ |
| | Kapitel 4: Akuter Husten | |

| | | |
|------------------------------------|---|------------------|
| S₈ | Die häufigste Ursache eines akuten Hustens ist ein meist viraler Infekt der oberen und/oder unteren Atemwege | Statement |
| E₂ | Bei akutem Husten ohne Alarmzeichen (z.B. mit Atemnot, Hämoptoe, Thoraxschmerz, hohem Fieber, Hinweis auf Pneumonie) soll auf technische Untersuchungen verzichtet werden | ↑↑ |
| E₃ | Bei akutem Husten mit „Alarmzeichen“ soll die adäquate Diagnostik ohne Zeitverzögerung, ggf. stationär erfolgen | ↑↑ |
| E₄ | Bei akuter Verschlechterung des chronischen Hustens sollte eine erneute diagnostische Abklärung eingeleitet werden | ↑ |
| E₅ | Bei akutem Husten sollte der Patient 4 Wochen nach Konsultation befragt werden, ob der Husten abgeklungen ist | ↑ |
| E₆ | Bei ansonsten gesunden Personen mit akutem Husten soll primär keine antibiotische Therapie eingeleitet werden | ↑↑ |
| E₇ | Zur Verkürzung der Dauer und Linderung der Intensität des akuten Hustens bei Erkältungsinfekten sollen Medikamente mit nachgewiesener Wirkung (randomisierte kontrollierte Studien, RCT's) verordnet werden. | ↑↑ |
| E₈ | Bei belastendem akutem trockenem Reizhusten sollte Dextrometorphan für die Dauer von etwa 7 Tagen verordnet werden | ↑ |
| Kapitel 5: Subakuter Husten | | |
| S₉ | Häufigste Ursache des subakuten Hustens ist ein vorangegangener meist viraler Infekt. | Statement |
| E₉ | Bei subakutem, meist viral ausgelöstem Husten sollen eine virale und postvirale Rhinosinusitis und eine postinfektiös entstandene vorübergehende bronchiale Hyperreagibilität in Betracht gezogen und ggf. behandelt werden | ↑↑ |
| E₁₀ | Subakuter postinfektiöser Husten infolge vorübergehender bronchialer Hyperreagibilität sollte mit inhalativen Kortikosteroiden oder mit inhalativen Beta2-Adrenergika jeweils für etwa zwei Wochen Dauer behandelt werden | ↑ |
| E₁₁ | Eine virale oder postvirale Rhinosinusitis (Dauer bis zu zwölf Wochen) sollte zur Linderung der Symptome und Verkürzung der Beschwerdedauer behandelt werden | ↑ |
| E₁₂ | Eine virale oder postvirale Rhinosinusitis kann in Rahmen eines Heilversuchs mit einem nasalem Kortikosteroid behandelt werden | ↔ |

| | | |
|--|--|------------------|
| E ₁₃ | Bei subakutem Husten soll der Patient 4 – 8 Wochen nach der ersten Konsultation befragt werden, ob der Husten abgeklungen ist | ↑↑ |
| Kapitel 6: Chronischer Husten | | |
| E ₁₄ | Bei Husten unter ACE Hemmer Einnahme soll ein Auslassversuch vor Beginn der weiteren Diagnostik selbst dann durchgeführt werden, wenn der Husten andere Gründe haben könnte | ↑↑ |
| E ₁₅ | Bei chronischem Husten ohne radiologisch oder lungenfunktionsanalytisch evidente Ursache soll nach Erkrankungen der oberen Atemwege, nach Husten als Asthmaäquivalent oder nach gastroösophagealer Refluxkrankheit gesucht werden. | ↑↑ |
| E ₁₆ | Antitussiva sollten beim chronischen Husten nur bei Pertussis oder bei gut kontrolliertem Asthma mit persistierendem Husten vorübergehend verwendet werden | ↑ |
| Kapitel 6.1 Chronischer Husten – Obere Atemwege | | |
| E ₁₇ | Bei chronischer Rhinosinusitis soll eine Therapie topisch mit nasalen Glukokortikosteroiden, im Einzelfall mit systemischen Glukokortikosteroiden erfolgen. | ↑↑ |
| E ₁₈ | Bei chronischer Pharyngitis oder Laryngitis sollte eine Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden, im Einzelfall bei hyperfunktioneller Komponente mittels logopädischer Therapie erfolgen | ↑ |
| S ₁₀ | Bei der Vocal Cord Dysfunction (VCD) besteht eine laryngeale Hyperreagibilität, die durch unterschiedliche Triggerfaktoren zu einem anhaltenden Laryngospasmus führen kann. Husten kann sowohl auslösender Triggerfaktor als auch ein Symptom sein | Statement |
| E ₁₉ | Die Diagnose einer Vocal Cord Dysfunction (VCD) kann aufgrund typischer Befunde in Anamnese, Laryngoskopie und ggfls. Spirometrie im Anfall gestellt werden | ↔ |
| 6.3 Husten als Asthmaäquivalent | | |
| S ₁₁ | Wenn bei chronischem Husten eine bronchiale Hyperreagibilität ohne manifeste Bronchialobstruktion besteht und der Patient auf eine antiasthmatische Therapie anspricht handelt es sich um Husten als Asthmaäquivalent. | Statement |
| 6.6 Bronchiektasie | | |

| | | |
|--|--|------------------|
| S₁₂ | Bei Husten infolge Bronchiektasie kann eine intensive parenterale antibiotische Therapie (falls möglich nach Antibiotogramm) den Husten anhaltend lindern | Statement |
| E₂₀ | Bei neu entdeckter Bronchiektasie soll eine ätiologische Abklärung erfolgen. | ↑↑ |
| E₂₁ | Die Dauer einer antibiotischen Akuttherapie bei Bronchiektasie sollte in der Regel mindestens 14 Tage betragen | ↑ |
| E₂₂ | Bei ≥ 3 Exazerbationen im Jahr einer Bronchiektasenerkrankung kann eine antibiotische Dauertherapie in Erwägung gezogen werden | ↔ |
| 6.8 Chronischer Husten - Reflux | | |
| S₁₃ | Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind für die Indikation chronischer Husten in randomisierten kontrollierten Studien Placebo nicht überlegen | Statement |
| E₂₃ | Eine Probetherapie einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit ausschließlich extraösophagealer Symptomatik (chronischer Husten ohne Sodbrennen oder Aufstoßen) soll nicht durchgeführt werden | ↓↓ |
| E₂₄ | Bei chronischem Husten assoziiert mit einer ösophagealen Refluxsymptomatik Sodbrennen, Aufstoßen) soll zusätzlich zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen eine säurehemmende medikamentöse Therapie über drei Monate Dauer durchgeführt werden. | ↑↑ |
| E₂₅ | Wenn die Ursache des chronischen Hustens unklar bleibt sollen zur Diagnose einer möglichen gastroösophagealen Refluxkrankheit eine Endoskopie, Impedanz pH-Metrie und eine Ösophagusmanometrie durchgeführt werden | ↑↑ |
| E₂₆ | Bei chronischem Husten ohne ösophageale Refluxsymptomatik und bei positiven Ergebnissen der ausführlichen Refluxdiagnostik soll neben den empfohlenen Lebensstilveränderungen eine hochdosierte PPI Therapie mit 2x täglicher Gabe über 60-90 Tage durchgeführt werden | ↑↑ |
| E₂₇ | Lebensstiländerungen, Gewichtsreduktion und Hochstellen des Kopfendes des Bettes sollten beim Reflux und Husten durchgeführt werden | ↑ |
| E₂₈ | Falls eine PPI Therapie des Reflux-bedingten Hustens erfolgreich ist, sollte die Indikation zu einer chirurgischen Therapie geprüft werden | ↑ |

| | | |
|---|--|-----------|
| E ₂₉ | Falls der Husten durch einen schwach sauren Reflux ausgelöst wird (Nachweis durch Impedanz pH-Metrie und Symptom-Reflux Korrelation) kann eine chirurgische Therapie erwogen werden (selbst wenn die PPI Therapie versagt) | ↔ |
| Kapitel 7: Idiopathischer Husten | | |
| S ₁₄ | Der chronisch idiopathische Husten ist eine Ausschlussdiagnose | Statement |
| S ₁₅ | Bei erhöhter Sensitivität des Hustenreflexes lösen inhalative Triggerfaktoren (Staub, Rauch, Parfümgeruch Temperaturwechsel Telefonieren), sowie eine laryngeale Dysfunktion chronischen Reizhusten aus | Statement |
| E ₃₀ | Die Hypersensitivität des Hustenreflexes wird klinisch diagnostiziert und soll in der klinischen Routine nicht getestet werden (Testung nur für wissenschaftliche Fragestellungen) | ↓ ↓ |
| E ₃₁ | Chronischer idiopathischer Husten kann als eine Neuropathie des Hustenreflexes angesehen und als Neuropathie mit Gabapentin oder Pregabalin behandelt werden | ↔ |
| E ₃₂ | Für die Therapie des chronisch idiopathischen Hustens kann Atemphysiotherapie mit Husten vermeidenden Techniken durchgeführt werden (falls ein erfahrener Therapeut zur Verfügung steht) | ↔ |
| E ₃₃ | Bei laryngealer Hypersensitivität mit chronischem Reizhusten kann eine logopädische Behandlung durchgeführt werden, (falls ein in dieser Indikation erfahrener Therapeut zur Verfügung steht). | ↔ |
| Kapitel 8: Diagnostik | | |
| E ₃₄ | Die Diagnostik des Hustens soll dem entsprechenden Algorithmus für den akuten, subakuten und chronischen Husten folgen | ↑ ↑ |
| E ₃₅ | Für die Diagnostik der Rhinosinusitis soll eine Nasenendoskopie durchgeführt werden, im Einzelfall ergänzt durch eine Computertomographie oder Digitale Volumetomographie | ↑ ↑ |
| E ₃₆ | Für die Diagnostik der Pharyngitis oder Laryngitis soll eine Pharyngo-Laryngoskopie durchgeführt werden, im Einzelfall ergänzt durch eine videostroboskopische Diagnostik | ↑ ↑ |
| E ₃₇ | Zur Diagnostik eines Hustens als Asthmaäquivalent bei normaler Lungenfunktion | ↑ ↑ |

| | | |
|---|--|------------------|
| | soll eine Provokationstestung mit Metacholin durchgeführt werden | |
| E₃₈ | Eine weiterführende Diagnostik mittels CT und/oder Bronchoskopie soll erst nach Ausschluss der häufigsten Triggerfaktoren durchgeführt werden | ↑↑ |
| E₃₉ | Zur Diagnostik von vermuteten Bronchiektasen soll eine multislice Computertomographie der Thorakalorgane nativ mit 1 mm Rekonstruktionen durchgeführt werden | ↑↑ |
| E₄₀ | Bei Patienten mit chronischem Husten letztlich ungeklärter Ursache sollte nach Abarbeiten des Algorithmus eine Bronchoskopie durchgeführt werden | ↑ |
| E₄₁ | Bei chronischem Husten soll 8-12 Wochen nach eingeleiteter Therapie der Therapieerfolg überprüft werden. | ↑↑ |
| Kapitel 9: Symptomatische Therapie | | |
| E₄₂ | Vor der Einleitung einer Therapie des chronischen Hustens soll die Ursache des Hustens abgeklärt werden | ↑↑ |
| E₄₃ | Eine symptomatische Therapie sollte bis zum Eintritt der Wirkung der kausalen Therapie, oder wenn es eine solche nicht gibt, eingeleitet werden | ↑ |
| S₁₆ | Wenn Sekretretention zu Husten führt ist die Förderung der Expektoration das zentrale Prinzip in der physikalischen und medikamentösen Therapie. Antitussiva sind hierbei nur in Ausnahmefällen indiziert, zum Beispiel nachts für Hustendämpfung in Kombination mit Expektorantien tagsüber | Statement |
| E₄₄ | Phytotherapeutika oder Ambroxol mit in RCT's nachgewiesener Wirksamkeit sollten bei klinischem Bedarf für den akuten Erkältungshusten zur Linderung der Intensität und Verkürzung der Dauer des Hustens verordnet werden | ↑ |
| E₄₅ | Inhalative oder nasale Kortikosteroide sollen für den Husten nur für die Indikation Husten als Asthmaäquivalent, eosinophile Bronchitis bzw. Rhinosinusitis verordnet werden | ↑↑ |
| E₄₆ | Zentral antitussiv wirkende Opiate sollen bei quälendem Reizhusten in niedriger Dosierung (z.B. tgl. 1-2x10 mg Morphin retard) unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung, Obstipation, Suchtpotenz) verordnet werden | ↑↑ |

| | | |
|-----------------------|--|-----|
| E₄₇ | Bei akutem Erkältungshusten sollen Opiate (Ausnahme Dextrometorphan) nicht eingesetzt werden, da sie nicht besser wirken als Plazebo | ↓↓↓ |
| E₄₈ | Dextrometorphan hat eine in RCT's dokumentierte antitussive Wirksamkeit auch bei Erkältungsinfekten und sollte bei quälendem Reizhusten eingesetzt werden. | ↑ |

Kapitel 1

Epidemiologie des Hustens

Husten ist weltweit eines der häufigsten Symptome, die zu einer ärztlichen Vorstellung führt [1]. Hierfür ist im Wesentlichen der in Rahmen von Erkältungsinfekten auftretende akute Husten verantwortlich. Viele Menschen leiden auch an chronischen Husten, der als gemeinsames Symptom nahezu aller Atemwegserkrankungen und zusätzlich auch extrapulmonaler Erkrankungen auftreten kann [2].

Bei der Auslösung des Hustens spielt eine neuronale Hypersensitivität des Hustenreflexes auch eine wesentliche Rolle. Husten stellt einen wichtigen Schutzreflex der Atemwege dar. Er kann auch zur Verbreitung von Infektionskrankheiten beitragen. Chronischer Husten beeinträchtigt die Lebensqualität [3].

Zur Prävalenz des Hustens liegen keine verlässlichen Daten in Deutschland vor. Das Fehlen dieser Daten lässt sich u.a. damit begründen, dass sich epidemiologische Studien zum Husten, die auf Fragebögen beruhen, schwer interpretieren lassen: Die so gemessene Prävalenz des Hustens ist stark abhängig von der Fragestellung. Außerdem wird Husten, anders als Atemnot oder Thoraxschmerzen, von vielen Betroffenen zunächst nicht zwingend als Krankheitssymptom wahrgenommen so dass ein frühzeitiger Arztkontakt unterbleibt.

Systematische Auswertung und Analyse der publizierten Studien zum Husten bei Erwachsenen haben gezeigt, dass chronischer Husten weltweit mit einer Prävalenz von 9,6% (Husten > 3 Monate bei 7,9%), häufiger in Europa (12,7%) und Amerika (11%) als in Asien (4,4%) und Afrika (2,3%) auftreten [4]. Auch innerhalb Europas wird von unterschiedlichen Prävalenzen berichtet. Ein ethnischer oder genetischer Unterschied im Hustenreflex ist nicht allein verantwortlich, sondern Umweltfaktoren wie Urbanisierung und Lebensstil können die regionalen Unterschiede in der Prävalenz des chronischen Hustens erklären [4-6].

Beispielhaft betrug die Prävalenz für den chronischen Husten in England 12%, wobei das Inhalationsrauchen, der gastroösophageale Reflux und der niedrigere Sozialstatus als strenge Prädiktoren galten [7]. In den USA ist Husten die häufigste Beschwerde, einen Allgemeinarzt oder die Ambulanz eines Krankenhauses aufzusuchen, dies bedeutet etwa 30 Mill. Arztbesuche pro Jahr [8,9].

Die Prävalenz des Hustens ist nicht allein von exogenen Noxen, sondern auch von Alter und Geschlecht abhängig. Die Sensitivität des Hustenreflexes nimmt im Kindesalter und in der Pubertät zu, ist bei Mädchen und Frauen stärker ausgeprägt als bei Jungen und Männern und nimmt im hohen Lebensalter wieder ab [10,11]. Eine Fragenbogenaktion ergab, dass in 66% der Fälle außer dem chronischen Husten dem Betroffenen keine andere Krankheit bekannt war [12].

Chronischer Husten bedeutet für das Gesundheitssystem eine enorme sozio-ökonomische Last mit hohen direkten und indirekten Kosten und auch für den einzelnen Patienten ein

großes Leid häufig mit sozialer Isolation. Daher sind weitere systematische epidemiologische Studien mit weltweit einheitlichen internationalen Standards und Definitionen erforderlich, um die Prävalenz des Hustens mit ihrer komplexen Heterogenität und Ätiologie noch genauer untersuchen zu können.

Literatur

1. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1972; 22: 297-309
2. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374
3. Biring SS, Prudon B, Carr AJ et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339-343
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1479-1481
5. Janson C, Chinn S, Jarvis D et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001; 18: 647-654
6. Kauffmann F, Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 289-294
7. Ford AC, Forman D, Moayyedi P et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006; 61: 975-979
8. Burt CW, Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1999--2000. *Vital Health Stat* 13 2004, DOI: 1-70
9. Irwin RS. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 25S-27S
10. Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E et al. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. *Cough* 2010; 6: 1
11. Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M et al. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough* 2011; 7: 3
12. Everett C, Kastelik J, Thompson R et al. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough* 2007; 3: 5

Kapitel 2

Physiologie

Die anatomischen und physiologischen Prozesse, die bei der Initiierung und Regulation des Hustens mitwirken, sind komplex und erscheinen auf Anhieb für den in Praxis und Klinik tätigen Arzt nicht von Bedeutung. Verständnis der Komplexität des Hustenreflexes ist aber hilfreich bei der Klärung der Ätiologie des Hustens und der Suche nach neuen Therapiekonzepten (Abb.2.1).

2.1 Eigenschaften der sensiblen Atemwegsinnervation und deren Beteiligung beim Hustenreflex

Der Husten wird von sensiblen Nervenfasern vermittelt, die im N. vagus bilateral aus den beiden vagal sensiblen Ganglien (Ganglion jugulare und Ganglion nodosum) stammen und den Pharynx, die Trachea, die Carina und die beiden Hauptbronchien bis in die kleinen Bronchiolen innervieren. Diese vagal-sensiblen Nervenfasern unterscheiden sich sowohl in ihren anatomischen, embryonalen, chemischen, mechanischen als auch in ihren physiologischen Eigenschaften voneinander [1,2]. Deren Nervenendigungen, die sog. Husten-Rezeptoren, die sich überall im Epithel des Atemtraktes, in der Nase, dem Rachen, dem Kehlkopf, der Luftröhre und Bronchien befinden, werden durch mechanische und chemische Reize sowie durch freigesetzte Entzündungsmediatoren (Bradykinin und Prostaglandine) aktiviert. Der Reiz gelangt über die A δ - und C-Fasern durch den N. vagus zum Hirnstamm. Die Husten-Rezeptoren lassen sich hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Konfiguration in drei Gruppen unterteilen, nämlich in die beiden mechanosensitiven, säureempfindlichen, myelinisierten A δ -Faser-Typen „schnell adaptierende (RAR) Mechanorezeptoren“ und „langsam adaptierende (SAR) Mechanorezeptoren“ (Leitgeschwindigkeit von 14-23 m/s bzw. 3 – 5 m/s) und die nicht myelinisierten C-Fasern (Leitgeschwindigkeit (0.3 – 2 m/s) [3]. Die Perikarya der Mechanorezeptoren befindet sich im Ganglion nodosum, die der C-Fasern im Ganglion jugulare [4].

C-Fasern repräsentieren den größten Anteil des N. Vagus, der bronchopulmonalen vagal-sensiblen Atemwegsinnervation. Sie unterscheiden sich von den A δ -Faser-Typen durch ihre Unempfindlichkeit gegen mechanische Stimulation. Eine Aktivierung kann aber durch Inhalation von Allergenen, Bradykinin, Capsaicin, chemischen Reizstoffen, hypertoner Kochsalzlösung, Ozon, proinflammatorischen Mediatoren, trockene Kaltluft und Zigarettenrauch erfolgen. C-Fasern sind verantwortlich für die Vermittlung von kratzendem, reizendem, langsam ansteigendem Husten („Urge-to-cough-sensation“). Ein strikter funktioneller Unterschied von A δ - und C-Fasern besteht zwischen den beiden Fasertypen nicht, da neue Ergebnisse Hinweise auf eine Interaktion von A δ - und C-Fasern in deren gemeinsamem Verlauf liefern [1,2,5].

2.2 Zentrale Regulation des Hustenreflexes

Über die verschiedenen Husten-Rezeptoren der A δ - und C-Fasern des N. vagus gelangt der Hustenreiz zum Hirnstamm, zuerst hauptsächlich in den Nucleus tractus solitarius. Unter dem Einfluss und der Modulation des zentralen Mustergenerators (ZMG), einer Ansammlung von inspiratorischen und expiratorischen, in der ventrolateralen Region der Medulla oblongata gelegenen Neuronen, wird über die Motoneurone reflexartig Husten induziert [1-3,6]. Neben den sensorischen, motorischen und kognitiven kortikalen Zentren beeinflussen auch die subkortikalen Regionen wie die Insula, als auch das anteriore Cingulum den Husten. Der Einfluss dieser Hirnareale z.B. des cerebralen Cortex zeigt sich beim willkürlichen Husten bzw. bei der Unterdrückung des Hustens [7] und bei Fehlen des Hustens während einer Vollnarkose [8,9].

2.3 Extrapulmonale Regulation des Hustenreflexes

Allergische, virale und bakterielle Rhinosinitiden können Husten verursachen, obwohl die Nase und Nebenhöhlen über keine vagale Afferenz verfügen.

- Der klassische, angenommene Pathomechanismus ist das Herunterlaufen von Schleim in den Rachenraum und Larynx, (Postnasal-Drip-Syndrom) mit Aktivierung der dort vorhandenen Husten-Rezeptoren.
- Die heute bevorzugte Hypothese ist eine Aktivierung von trigeminalen sensiblen Nervenfasern der Nasen- und Nebenhöhlenschleimhaut, die die Schwelle des zentralen Hustenreflexes beeinflussen. Trigeminal sensible Nervenfasern sind in der Lage, den Husten sowohl zu verstärken als auch zu lindern [2,10,11]. Nasal appliziertes Menthol, Eukalyptus und Campher wirken beruhigend auf den möglicherweise über die Aktivierung der Transient Receptor Potential (TRP) Ionenkanäle, TRPM8 [12] [13]. Der Pharynx verfügt neben der vagalen auch über eine afferente Innervation über den N. glossopharyngeus und N. Trigemini [14].

Entzündungsprozesse und die dabei freigesetzten Mediatoren führen nicht nur zu einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und Aktivierung von sensiblen Nervenfasern, sondern auch zu deren phänotypischen Veränderungen durch eine veränderte Genexpression im Sinne einer neuronalen Plastizität.

2.4 Die Rolle der TRP-Ionen-Kanäle, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) und γ -Aminobuttersäure (GABA) Rezeptoren beim Hustenreflex

Eine Reduktion der Erregbarkeit von sensiblen Nervenfasern bei Patienten mit chronischem Husten, eine Hemmung der Interaktion zwischen den Husten vermittelnden, sensiblen Nervenfasern und Neuronen auf zentraler Ebene und eine Modulation der Husten-Rezeptoren durch Blockade der TRPV1, TRPA1 und NMDA-Rezeptoren und/oder Stimulation der GABA Rezeptoren sind potentielle pharmakologische Ziele für die lange erwarteten neuen Behandlungsstrategien des chronischen Hustens.

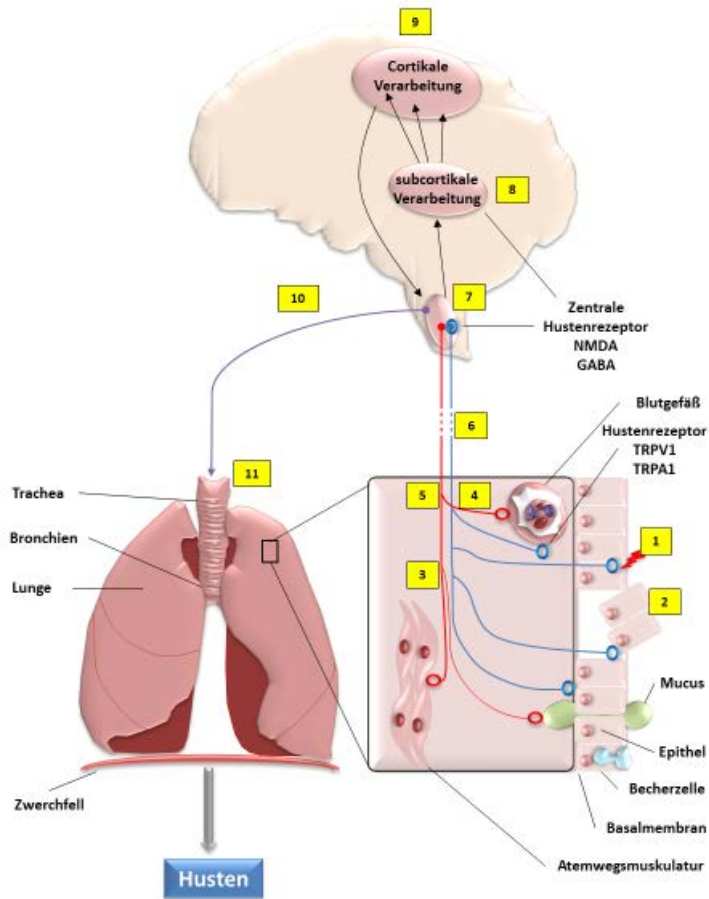
Die Familie der Transient Receptor Potential (TRP) Ionenkanäle, zu der unter anderem TRPV1, TRPV4, TRPA1 sowie TRPM8 gehören, werden auf Zellmembranen der Nervenfasern und Neuronen exprimiert. Die Aktivierung der TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der vagal-sensiblen Nervenfasern mit der Auslösung des Hustenreflexes [15,16]. Antitussive Effekte von Menthol lassen eine Stimulation der TRPM8 Rezeptoren vermuten, die den Hustenreflex unterdrücken. N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren sind Kationen-Ionenkanäle auf der Zellmembran der Nervenzellen, die durch Glutamat aktiviert werden. Die γ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein wichtiger Neurotransmitter, und GABA sowie GABA Rezeptoren sind im ZNS und peripheren Nervensystem weit verbreitet. Einige NMDA-Rezeptoren Blocker und GABA-Agonisten wie Baclofen zeigen bei Tieren eine effektivere antitussive Wirkung als beim Menschen [17].

2.5 Entzündungsmediatoren induzierter Husten

Entzündungsmediatoren, wie Tachykinine, Bradykinin und Prostaglandine, die zum Teil bei viralen oder bakteriellen Entzündungen in der Schleimhaut vermehrt produziert werden, sind in der Lage, über unterschiedliche Mechanismen die Erregbarkeit der vagal-sensiblen Nervenfasern zu erhöhen. Diese können auch direkt auf die Husten-Rezeptoren der Atemwege sensibilisierend wirken, den Husten initiieren, und verstärken. Bradykinin aktiviert den TRPV1-Rezeptor, Prostaglandin (PGE₂) aktiviert G_s-Protein-gekoppelte Prostaglandin-E₂-Rezeptoren (G_sPC-PGE₂-Rs) und initiiert damit eine Aktivierung der Signalkaskade, die schließlich zur Phosphorylierung des TRPV1-Rezeptors führt. Aktivierung der TRP-Ionenkanäle führt zur erhöhten Erregbarkeit der sensiblen Atemwegsneurone [15].

Legende:

Abbildung 2.1: Physiologie des Hustenreflexes

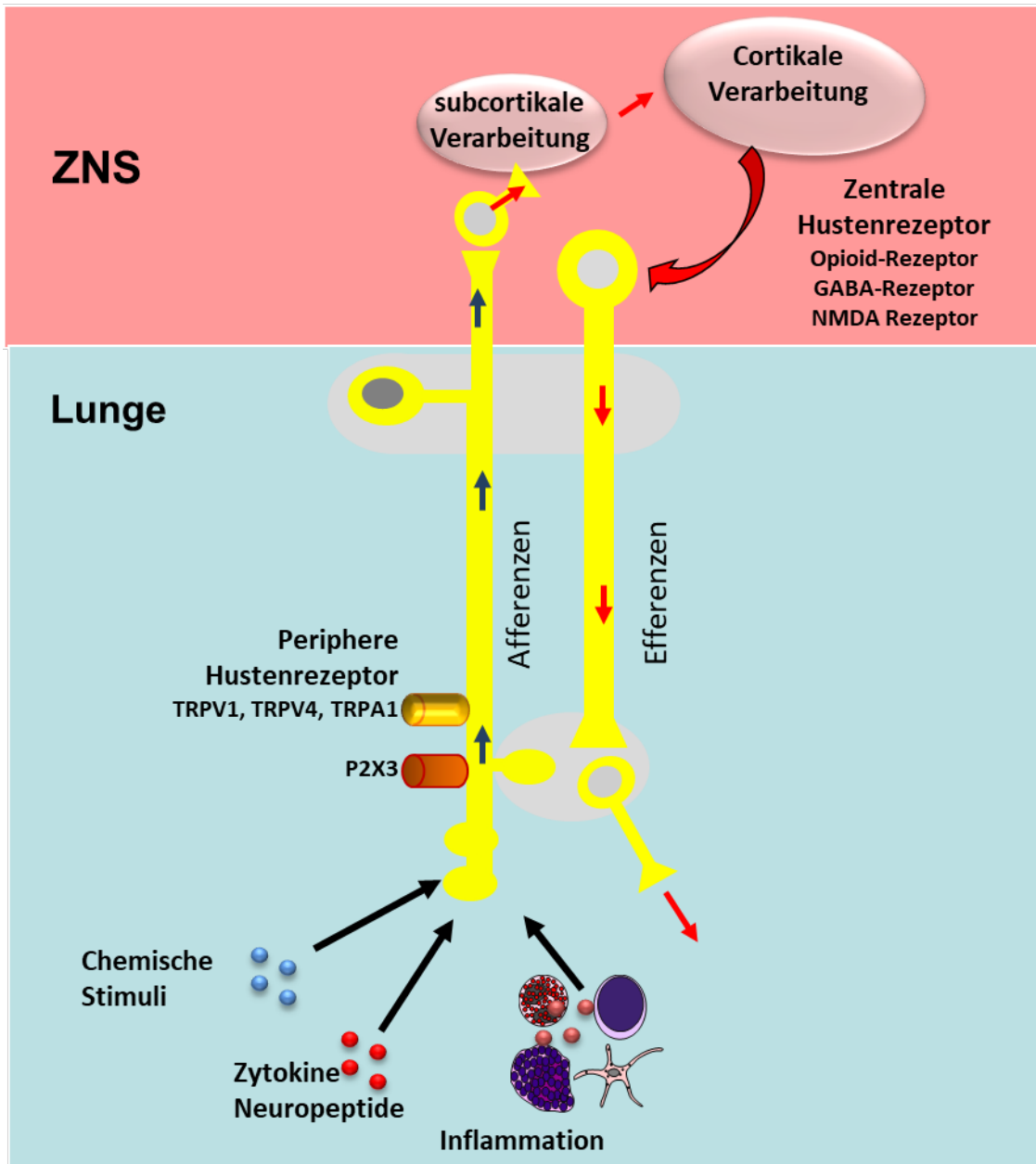


- (1) Durch Aktivierung der peripheren Hustenrezeptoren durch verschiedene Noxen wie bei Entzündungen in Asthma, COPD, bei chronischen und akuten Infektionen, bei mechanischen Reizen durch Fremdkörper, chemische Reize (Magensäure) und Inhalation von Tabakrauch kann der Hustenreflex ausgelöst werden. Auch epitheliale Schädigungen (2) mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandinen und TNF- α können die Aktivität der Hustenrezeptoren erhöhen (3). Dabei werden verschiedene Hustenrezeptortypen (4) wie C-Fasern (5) SAR (slowly-adapting mechanoreceptor) und/oder RAR (rapidly-adapting mechanoreceptor) durch verschiedene Reize aktiviert und leiten die Information weiter. (6) Über den N. Vagus gelangt der Reiz durch die Ganglien jugulare und nodosum in das in der Medulla oblongata gelegene Hustenzentrum (7). Subcorticale Regionen (8) und mehrere kortikalen Zentren (9) können die motorische Aktivierung des Hustens beeinflussen. (10) Über Spinalafferenzen, den N. Phrenicus und den N. laryngeus recurrens werden (11) das Diaphragma, die Bauch-, Interkostal- und Laryngealmuskulatur innerviert und der Husten ausgelöst.
(modifiziert nach [1])

2.6 Hypersensitivität oder Hyperreaktivität des Hustenreflexes

Eine gesteigerte Empfindlichkeit der Hustenrezeptoren in peripheren Afferenzen bei entzündlichen Prozessen und/oder veränderte zentrale Hustenprozesse können zu einer Hypersensitivität des Hustenreflexes führen. Bei der zentralen Hypersensitivität spielen neuronale Veränderungen, die sog. Plastizität des Hustenreflexes - deren genauere molekulare Pathophysiologie bisher noch wenig bekannt ist - eine zentrale Rolle. Hinsichtlich der Hypersensitivität des Hustenreflexes wird eine Beteiligung von neuronalen TRP-Kanälen (*transient receptor potential channels* TRPV1 und TRPA1) und ATP-getriggerten P2-Purinorezeptoren P2X3 vermutet. Eine erhöhte Expression von TRPV1 in Nervenfasern bei Patienten mit chronischem Husten, von TRPV1 und TRPA1 in Neuronen nach Virusinfektion sowie antitussive Effekte vom P2X3-Rezeptor-Antagonist AF-219 bzw. MK 7264 wurden nachgewiesen. Neuronale Veränderungen finden möglicherweise auf unterschiedlichen Ebenen des Hustenreflexbogens statt: Periphere Afferenzen, Ganglien bei der Expression von „Hustenrezeptoren“ (TRPV1, TRPV4, TRPA1 und P2X3) bis hin zu subcortikalen und/oder kortikalen Strukturen (Opioid-Rezeptor, Histamin-Rezeptor 1, GABA- oder NMDA Rezeptor) können betroffen sein. Neue pharmakologische Substanzen gegen TRPV1 und TRPA1 scheinen aber bisher außer bei P2X3 keine klinisch relevanten antitussiven Effekte zu besitzen [18,19]. Ergebnisse aus klinischen Studien unterstützen die Annahme von einer Hypersensitivität des neuronalen Hustenreflexes, da alle effektiven antitussiven Medikamente wie Opioide, Gabapentin, Pregabalin, und ein Antagonist von P2X3-Rezeptor (AF-219 bzw. MK 7264) neuromodulatorische Eigenschaften haben [20-22]. Die Hypersensitivität des Hustenreflexes wird heute klinisch als Ursache für den chronischen idiopathischen Husten angesehen. Erkrankungen wie Bronchiektasen, Reflux, Rhinosinusitis, COPD, Asthma, eosinophile Bronchitis und Lungenfibrose werden als Trigger des chronischen Hustens betrachtet [23]. (Abb.1.2).

Abb. 2.2 Hypersensitivität des Hustenreflexes (modifiziert nach Dinh et al 2009)



Literatur

1. Dinh QT, Heck S, Le DD et al. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie vom chronischen Hustens: Neuronale Reflexe und Antitussiva. *Pneumologie* 2013; 67: 327-334
2. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014; 146: 1633-1648
3. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 270: 2-10
4. Udem BJ, Carr MJ. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy. *Chest* 2010; 137: 177-184
5. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374
6. Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 75-81
7. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb Exp Pharmacol* 2009, DOI: 10.1007/978-3-540-79842-2_12: 241-262
8. Chung KF. Cough: potential pharmacological developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 955-963
9. Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. *Lung* 2010; 188 Suppl 1: S91-94
10. Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 253-257
11. Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res* 1984; 292: 199-205
12. Plevkova J, Kollarik M, Poliacek I et al. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 115: 268-274
13. Morice AH, Marshall AE, Higgins KS et al. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 1994; 49: 1024-1026
14. Smith J, Houghton L. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013; 9: 12
15. Bessac BF, Jordt SE. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 360-370
16. Bonvini SJ, Birrell MA, Smith JA et al. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; 388: 401-420
17. Chung KF. NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 29-36
18. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity Of The Cough Reflex In patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992; 5: 296-300
19. Chung KF, Canning B, McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 76-80
20. Song WJ, Morice AH. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 394-402
21. Driessen AK, McGovern AE, Narula M et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 9-15
22. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* 2014, DOI:
23. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1103-1106

Kapitel 3

Klassifizierung und klinische Ursachen des Hustens

Husten ist ein sehr häufiges Symptom verschiedenster Erkrankungen. Zum Zwecke der diagnostischen Abklärung und der therapeutischen Intervention erwies sich es am zweckmäßigsten den Husten nach seiner Dauer zu klassifizieren [1].

3.1 Merkmale der Klassifizierung

Die häufigste Ursache des Hustens ist eine *akute*, spontan abklingende virale Erkrankung der oberen und / oder der unteren Atemwege („Erkältung“). Sofern der Arzt überhaupt aufgesucht wird, sollen zur Diagnose in der Regel nur die Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Jede weitere Diagnostik belastet das Gesundheitswesen mit unnötigen Kosten und den Patienten mit potentiellen Komplikationen. (Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin [2])

Der *chronische* Husten ist das gemeinsame und manchmal das einzige Symptom eines breiten Spektrums von Erkrankungen mit unterschiedlicher Prognose und unterschiedlichem Therapieansatz. Daher soll der diagnostischen Abklärung der Ursachen des chronischen Hustens größte Bedeutung beigemessen werden.

Unter Berücksichtigung der Notwendigkeit einer breit angelegten Diagnostik des chronischen Hustens wird der Husten als *subakut* klassifiziert, der über zwei bis zu acht Wochen anhält. Der subakute Husten ist häufig die Folge eines prolongiert ablaufenden Infektes und erfordert in der Regel keine technischen Untersuchungen.

Die Klassifizierung *akut*, *subakut* und *chronisch* entspricht weitgehend internationalen Leitlinien-Empfehlungen [3] [4] [5]. Die Übergänge zwischen den Kategorien und den Ursachen sind fließend.

Bei etwa 20% der Patienten mit chronischem Husten kann keine eindeutige Ursache für den Husten festgestellt werden (chronischer idiopathischer Husten, chronic idiopathic cough, CIC).

Tabelle 3.1 Klinische Klassifizierung und Ursachen des Hustens

| Akut (< 2 Wochen) | Subakut (2-8 Wochen) | Chronisch (> 8 Wochen) |
|---|--|---|
| <p>Erkrankungen der Atemwege:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obere Atemwege: - (Virale) Erkältungsinfekte -Allergische Rhinoconjunctivitis • Asthma • Aspiration: oft Kinder 1-3 Jahre • Inhalative Intoxikation: Unfälle, Brände <p>Erkrankungen der Lungen/Pleura</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolie • Pneumothorax <p>Extrapulmonale Ursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Erkrankungen mit akuter Lungenstauung | <p>Erkrankungen der Atemwege</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postvirale Rhinosinusitis • Postinfektiöser Husten mit vorübergehender bronchialer Hyperreagibilität • Pertussis, Adenoviren- oder Mykoplasmeninfekt <p>Erkrankungen der Lungen/Pleura</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Pleuritis | <p>Erkrankungen der Atemwege/der Lungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der oberen Atemwege • Chr. nicht obstruktive Bronchitis, COPD • Eosinophile Erkrankungen: Asthma, NAEB • Lungentumoren • Obstruktives Schlafapnoe Syndrom • Infektionen, z.B. Tuberkulose • Diffuse Lungenparenchymerkrankung – Systemerkrankung/Lungenbeteilig • Inhalative Ereignisse (Aspiration RADS) • Bronchiektasen, Bronchomalazie • Zystische Fibrose • Seltene lokalisierte Erkrankungen des Tracheobronchialsystems <p>Extrapulmonale Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastroösophageale Refluxkrankheit • Medikamentös ausgelöster Husten: z.B. ACE Hemmer • Kardiale Erkrankungen - Alle mit Lungenstauung - Endokarditis <p>Chronischer idiopathischer Husten</p> |

COPD: "chronic obstructive pulmonary disease", chronisch obstruktive Lungenkrankheit

RADS: "reactive airways dysfunction syndrome"; ACE "Angiotensin converting enzyme"

NAEB: Nicht-asthmatische eosinophile Bronchitis

3.2 Produktiver und nicht-produktiver (trockener Reiz-)Husten

Ein weiteres und häufig verwendetes Merkmal zur Klassifizierung des Hustens ist die Aufteilung in produktiven und in trockenen (Reiz-) Husten, obwohl die Grenzen zwischen den beiden Kategorien fließend sind. Beim produktiven Husten wird eine Sekretproduktion von 30 ml (entsprechend zwei Esslöffeln) und mehr in 24 Stunden angegeben. Des Weiteren ist die Einschätzung der Sputummenge schwierig, da sie vom Patienten häufig überschätzt wird. Die subjektive Abgrenzung des Bronchialsekrets gegenüber Speichel ist ebenfalls problematisch. Ein Mucusbelag an der Schleimhaut der Bronchien als mechanischer Hustenreiz kann bei der chronischen Bronchitis, COPD, Bronchiektasen oder in der frühen Phase eines akuten Erkältungsinfektes Husten auslösen. Häufig wird aber der Reizhusten - eine Folge der Hypersensitivität der Hustenrezeptoren - vom Patienten als „Verschleimung“ wahrgenommen [6] [7] [8]. Auch aus therapeutischer Sicht ist die Unterscheidung zwischen produktivem und Reizhusten nicht bedeutsam. Die Wirkung von Sekretolytika und Mucolytika auf den Husten ist nicht Evidenz basiert. Häufig verwendete Substanzen wie Ambroxol [9] oder N-Acetylcystein haben antientzündliche [9] oder antioxidative Effekte, die die Wirkung erklären könnten. Guaifenesin als „Expektorans“ wirkt auf die viral ausgelöste

Hypersensitivität der Hustenrezeptoren bei der akuten Bronchitis [10]. Nur die angewandten Techniken der physiotherapeutischen Atemtherapie (s. Kapitel 9.1) unterscheiden sich bei produktivem und nichtproduktivem Husten.

Charakteristika des Auswurfs

- Mukös: schleimig, bezüglich der Viskosität und Elastizität verändert
- Serös – schaumig: bei hohem Flüssigkeitsgehalt des Sekrets, z.B. bei Lungenödem; gelegentlich bei chronischer Bronchitis („Bronchorrhoe“)
- Purulent oder putrid (gelb und grün): Bei Infektionen, aber auch bei Asthma oder eosinophiler Bronchitis, Bronchiektasen
- Blutig (Hämoptoe, Hämoptyse): Bei Infektionen, Nekrosen, Tumor, Bronchiektasen, Gerinnungsstörung
- Bronchialausguß: Allergische bronchopulmonale Aspergillose, Bronchiektasen, unkontrolliertes Asthma sowie COPD

3.3 Akuter, subakuter und chronischer Husten

Der Spontanverlauf des *akuten Hustens* bei einem Erkältungsinfekt beträgt bei Erwachsenen durchschnittlich zwei Wochen [11], kann aber auch länger dauern: Adenoviren und Mykoplasmen [12] verursachen in der Regel sechs bis acht Wochen anhaltenden Husten, nach Infektion mit *B. pertussis* [13] husten die Patienten noch länger. Eine postvirale Rhinosinusitis [14] oder eine Infekt bedingte vorübergehende bronchiale Hyperreagibilität [11] können ebenfalls zögerlich verlaufenden, aber spontan abklingenden Husten verursachen, der als *subakuter Husten* (2-8 Wochen Dauer) definiert wird. Es ist sinnvoll, acht Wochen bis zum Beginn der Stufendiagnostik des Hustens abzuwarten, falls eine für einen akuten Infekt der Atemwege typische Anamnese und ein passender körperlicher Untersuchungsbefund festgestellt worden sind [15]. Wenn besondere Umstände vorliegen (Tab. 3.2), die mit einem akuten banalen Infekt der Atemwege nicht in Einklang stehen, ist die Diagnostik bei akutem Husten unverzüglich einzuleiten [1].

Die willkürlich gezogene Grenze von acht Wochen zur Differenzierung des *akuten vom chronischen Husten* markiert den obligatorischen Start der ausführlichen Diagnostik

Tab. 3.2 Alarmzeichen bei akutem Husten

| |
|--|
| Hämoptoe z.B. Lungenembolie |
| Ruhedyspnoe Zyanose |
| Heiserkeit |
| Verdacht auf Pneumonie |
| Fieber ≥ 38.5 Grad C |
| Verdacht auf Tbc: Aufenthalt in Ländern mit hoher Tbc Prävalenz, Tbc Kontaktpersonen, Obdachlose |
| Anamnestisch bekannte Malignome |
| Immundefizienz, HIV Infektion, immunsuppressive Therapie |
| Extrem starke Raucher > 35 pack-years |
| Akute Herzinsuffizienz |
| Akute Intoxikation durch inhalative Noxen |

Die exakte Diagnose des *chronischen Hustens* sollte vor Beginn der Therapie gestellt werden, um möglichst kausal therapieren zu können. Die Diagnose wird immer dann schwierig zu stellen sein, wenn der Röntgenbefund der Thoraxorgane nicht weiterführt, die Lungenfunktion unauffällig ist und der Husten als einziges Symptom auftritt. In der englischen Literatur werden solche Fälle zusammenfassend "chronic cough" oder "chronic persistent cough" [16] bzw. „chronic unexplained cough“ [17] genannt. In dieser Leitlinie sprechen wir über chronischen idiopathischen Husten (chronic idiopathic cough, CIC) um die diagnostische Aufarbeitung in der klinischen Praxis zu erleichtern.

Irwin et al. schlugen 1977 vor, die Ursache eines chronisch persistierenden Hustens entlang der bekannten anatomischen Lokalisation der Hustenrezeptoren zu suchen [16]. Auf der Grundlage eines anatomisch - diagnostischen Protokolls wurden weltweit mehrere Studien an Erwachsenen (43 bis 329 Patienten) [18] [19] [15] [20] sowie Kindern [21,22] durchgeführt. Als Ursache für den chronischen Husten, der weder durch eine Röntgenaufnahme des Thorax noch durch eine Lungenfunktionsprüfung erklärbar war, fanden sich am häufigsten Erkrankungen der oberen Atemwege, Asthma als Hustenäquivalent (ohne manifeste Bronchialobstruktion) und die gastroösophageale Refluxkrankheit, manchmal auch ohne klassisches Sodbrennen. Da entsprechende Therapien nicht immer zu einer Besserung des Hustens führen [23,24] und andererseits bei weitem nicht jeder Patient mit Rhinosinusitis, Refluxkrankheit oder Asthma an Husten leidet wurde ein Paradigmenwechsel vollzogen. In der neuesten Literatur werden die genannten

Erkrankungen nicht mehr als Ursache, sondern als Trigger bei einem pathologisch gesteigerten Hustenreflex angesehen [25,26]. Die neue Hypothese bewährt sich auch insofern, dass genderspezifische Unterschiede bei der Häufigkeit des Hustens, (zum Beispiel auch bei Husten unter ACE Hemmer Einnahme) und individuelle klinische Unterschiede bei wohl bekannten pneumologischen Krankheitsbildern wie COPD oder idiopathische Lungenfibrose (IPF) erklärt werden können [27].

Kapitel 3 Zusammenfassung und praktische Empfehlungen:

☒☒ *Husten kann durch fast alle pneumologischen und einige nicht-pneumologische Erkrankungen verursacht werden.*

☒☒ *Das diagnostische und therapeutische Vorgehen unterscheidet sich bei dem akuten (gewöhnliche Dauer bis zu zwei Wochen), subakutem (drei bis acht Wochen) und bei dem chronischen Husten (über acht Wochen Dauer).*

☒☒ *Praktische Empfehlung:*

1. *Falls keine Alarmzeichen (z.B. Hämoptoe, Atemnot, Thoraxschmerz, Begleiterkrankungen, hohes Fieber, Tbc Kontakt etc.) vorliegen, reichen für die Diagnostik des akuten und subakuten Hustens in der Regel die Anamnese und die körperliche Untersuchung aus.*
2. *Bei einem chronischen Husten muss die Diagnostik mit einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und einer Lungenfunktionsprüfung unverzüglich eingeleitet werden.*

Literatur

1. Irwin RS, French CL, Chang AB et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2018; 153: 196-209
2. Jany B. Klug entscheiden: . . . in der Pneumologie. Dtsch Arztebl International 2016; 113: 930-
3. Irwin RS, French CT, Lewis SZ et al. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2014; 146: 885-889
4. Morice AH, McGarvey L, Pavod I. Recommendations for the management of cough in adults. BTS guidelines. Thorax 2006; 61: i1-24
5. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of C, Kohno S, Ishida T et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. Respirology 2006; 11 Suppl 4: S135-186
6. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respiratory Research 2016; 3

7. Kardos P, Lehl S, Kamin W et al. Assessment of the Effect of Pharmacotherapy in Common Cold/Acute Bronchitis on the Bronchitis Severity Scale (BSS). *Pneumologie* 2014; 68: 542-546
8. Morice AH, Kantar A, Dicipinigaitis PV et al. Treating acute cough: wet versus dry - have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res* 2015; 1
9. Beeh KM, Beier J, Esperester A et al. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res* 2008; 13: 557-562
10. Dicipinigaitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest* 2003; 124: 2178-2181
11. Wenzel RP, Fowler AA, III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125-2130
12. Yuan X, Liu Y, Bai C et al. Mycoplasma pneumoniae infection is associated with subacute cough. *European Respiratory Journal* 2014; 43: 1178-1181
13. Harnden A. Whooping cough. *BMJ* 2009; 338: b1772
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12
15. Kardos P. [Chronic persistent cough]. *Pneumologie* 1995; 49: 2-13
16. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1186-1191
17. Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015, DOI:
18. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647
19. McGarvey LP HL, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol [see comments]. *Thorax* 1998; 53: 738-743
20. Poe RH, Harder RV, Israel RH et al. Chronic Persistent Cough. Experience In Diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723-728
21. Holinger LD. Chronic Cough In Infants And Children. *Laryngoscope* 1986; 96: 316-322
22. Holinger LD, Sanders AD. Chronic Cough In Infants And Children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101: 596-605
23. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O et al. Effect of Esomeprazole 40 mg Once or Twice Daily on Asthma: A Randomized, Placebo-controlled Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: 1042-1048
24. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD004823.pub4 [doi]: CD004823
25. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 3-13
26. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1132-1148
27. Morice AH, Jakes AD, FARUQI S et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1149-1155

Kapitel 4

Der akute Husten

Die wichtigsten Krankheitsbilder:

4.1 Akute virale Erkältungsinfekte (Englisch: „Common Cold“)

Sie sind die häufigste Ursache von akutem Husten. Erkältungsinfekte können sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege betreffen, eine Unterscheidung zwischen Erkältung und akuter Bronchitis ist kaum möglich [1]. Neben den Symptomen allgemeines Unwohlsein, Frösteln, erhöhte Temperatur, Halsschmerz, Fließschnupfen, verlegte Nasenatmung und Niesen ist Husten das am häufigsten störende und am längsten anhaltende Symptom [2]. Erwachsene Patienten stellen die Diagnose häufig selbst, oder sie wird ärztlich auf Basis der Anamnese und der körperlichen Untersuchung gestellt. Der akute Virusinfekt des Atemtraktes mit Husten ist eine alltägliche, durchschnittlich nach neun [3] (bis zwölf) Tagen spontan ausheilende Erkrankung. (Die akute, postvirale Rhinosinusitis kann nach anfänglicher Besserung bis zu 12 Wochen anhalten [4]). Bei typischer Anamnese für einen akuten Erkältungsinfekt und ohne klinischen Hinweis auf eine Pneumonie oder Vorliegen anderer Alarmzeichen (Abb. 8.1 Algorithmus zur Diagnose akuter Husten und Tab. 3.2) - die für rasches Handeln sprechen - kann mit der Einleitung der Diagnostik bis zu acht Wochen abgewartet werden. Im typischen Fall sind keine weitergehenden diagnostischen Maßnahmen erforderlich. Die möglichen pathologisch-anatomischen Lokalisationen des Infektes sind: Rhinitis, Rhinosinusitis, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis. Das isolierte Auftreten einer akuten Bronchitis ist relativ selten [5]. Häufigste Auslöser von Erkältungsinfekten sind: Rhinoviren in 30-50% der Fälle, ferner Corona-, Parainfluenza-, Respiratory Syncytial-, Influenza-, Adeno-, Entero-, und Metapneumoviren. Die isolierte akute bakterielle Bronchitis wird am häufigsten durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und *Bordetella pertussis* verursacht; die akute bakterielle Sinusitis durch *Streptococcus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus aureus*. Bakterielle Infekte sind im Vergleich zu den viralen Entzündungen viel seltener für den akuten Husten verantwortlich, dies hat wichtige Implikationen für die antibiotische Therapie (s. Kapitel 9).

4.2 Allergische Erkrankungen im Bereich der oberen Atemwege

Die intermittierende allergische Rhinopathie (Heuschnupfen), oft vergesellschaftet mit Sinusitis, Konjunktivitis, Pharyngitis und Laryngitis, kann ebenfalls zu akutem Husten führen [6]. Die Differenzialdiagnose zu den viralen Infekten wird anhand der aktuellen Allergenexposition in Zusammenschau mit den Allergietestergebnissen und der von den viralen Infekten abweichenden Symptomatik gestellt. Juckreiz im Bereich der Konjunktiven, der Nase, des Rachens und längere Niesanfalle stehen oft im Vordergrund. (Nichtallergische - nicht-infektiöse oder persistierende allergische Rhinitiden verursachen in der Regel *chronischen* Husten (s. Kapitel 6).

4.3 Asthma

Die chronische Erkrankung Asthma geht häufig mit chronischem Husten einher, wobei chronisch trockener Husten als Hauptsymptom häufig erst spät zur Stellung der Diagnose „Asthma“ im Sinne eines Cough variant Asthma führt [7]. Akuter Husten wird in 29,5% der Fälle bei Asthma und in 19,6% der Fälle bei Cough-variant-Asthma als Hauptsymptom festgestellt [8]. Infektasthma und intermittierende Allergenexposition sind häufige Ursachen eines akuten trockenen Hustens mit und ohne Atemnot bzw. pfeifendes Atemgeräusch oder Giemen. Der Asthma-Husten spricht in der Regel gut auf die medikamentöse Asthmatherapie an.

4.4 Aspiration

Husten schützt vor den Folgen der Aspiration. Die Aspiration von Fremdkörpern kann insbesondere bei 1-3 Jahre alten Kindern und alten pflegebedürftigen Patienten mit gestörtem Hustenreflex, z. B. nach einem Schlaganfall, zum akuten Husten führen, aber auch lange unerkant bleiben. Fremdkörper geringer Strahlendichte sind auf dem Röntgenbild nicht direkt erkennbar. Als indirekte Röntgenzeichen der Aspiration können eine einseitige Überblähung, seltener eine Volumenminderung oder eine Minderperfusion beobachtet werden. Eine einmalige Aspiration mit feststehendem Fremdkörper oder chronisch rezidivierende Aspirationen können auch chronischen Husten verursachen. Diagnostisch hilfreich sind neben der Röntgenaufnahme der Thoraxorgane ein CT des Thorax und eine Bronchoskopie.

4.5 Akute inhalative Intoxikationen (Unfälle am Arbeitsplatz, Brände, Schnüffeln von Lösungsmitteln)

Sie verursachen häufig simultan eine Bronchitis mit akutem Husten, eine Konjunktivitis und Rhinitis. Schädigungen durch Hitze und inhalierbare Substanzen sind zu unterscheiden. Als chronischer Folgeschaden kann ein RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome) auftreten [9]. Die Diagnose wird anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktionsanalyse unter Einschluss der Bestimmung des CO- Diffusionskapazität und der Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung gestellt. Inhalative Intoxikationen können nach einem beschwerde- und hustenfreien Intervall von 6-48 Stunden zu toxischem Lungenödem, zur akuten interstitiellen Pneumonie und Bronchiolitis mit erneutem Auftreten von Husten führen. Häufig ist eine stationäre Beobachtung, nicht selten eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die Vergiftungszentralen - Internetadresse (www.medknowledge.de/patienten/notfaelle/vergiftungszentralen.htm) - können zur inhalativen Noxe und den Behandlungsoptionen Auskunft geben. Primär geeignet sind hoch dosierte inhalative Kortikosteroide. Die antiinflammatorische Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Bild, insbesondere aber bei klinischer Verschlechterung intensiviert.

4.6 Pneumonie

Akuter Husten ist ein klassisches Symptom der Pneumonie. Bei der typischen Pneumokokkenpneumonie können Hämoptysen auftreten (rostbraunes Sputum).

Andererseits treten bei gestörtem Hustenreflex häufig rezidivierende Pneumonien auf [10]. Bezüglich der Diagnostik und Therapie sei auf die aktuelle Leitlinie von Paul- Ehrlich- Gesellschaft und DGP verwiesen [11]. Auch nosokomiale Pneumonien gehen mit Husten einher.

4.7 Exazerbation der COPD

Akuter Husten kann im Rahmen einer Exazerbation von chronischer Bronchitis bzw. COPD auftreten. Bei der Exazerbation der COPD beinhaltet die akute Symptomatik meist eine Zunahme der Atemnot, häufig begleitet durch akuten Husten und Auswurf [12]. Bezüglich Diagnostik und Therapie wird auf die aktuelle S2k- Leitlinie zum Management der COPD verwiesen [13].

4.8 Pleuritis

Die akute Pleuritis sicca kann atemabhängige Thoraxschmerzen, verbunden meist mit Fieber, trockenem Husten, Pleurareiben und erhöhten Entzündungsparameter hervorrufen.

4.9 Lungenembolie

Akuter Husten ohne und mit Hämoptysen tritt bei 22,9 % bzw. 7,6% der Fälle mit gesicherter Lungenembolie auf. Bei Verdacht auf Lungenembolie ist der Husten nicht spezifisch für das Vorliegen einer Lungenembolie [14]. Das diagnostische Vorgehen und die erforderliche Behandlung ist der S2k- Leitlinie der AWMF zu entnehmen

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf

4.10 Pneumothorax

Alle Formen des Pneumothorax können mit trockenem Husten einhergehen.

4.11 Akute kardiale Erkrankungen

Die akute Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung kann zur bronchialen Hyperreagibilität [15], zur bronchialen Obstruktion (früher als Asthma cardiale bezeichnet) und zum Husten führen. Bradykardien bei höhergradigen AV-Blockierungen gehen mit einer Reduktion des Minutenvolumens, konsekutivem Rückstau und Husten einher. Husten kann selbst – vermutlich über eine starke Vagotonie- einen AV- Block II. oder III. Grades auslösen [16]. Der totale AV- Block wird als ein möglicher Pathomechanismus der Hustensynkope diskutiert [17].

Andererseits können durch willkürlichen Husten zu Beginn eines Herzstillstandes der Kreislauf und das Bewusstsein aufrechterhalten werden [18].

Kapitel 4 (Akuter Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen:

- *Die häufigste Ursache für die akute Bronchitis sind virale Erkältungsinfekte.*
- *Bei ansonsten gesunden Personen ist die Diagnose anhand der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung zu stellen.*
- *Falls keine Alarmsymptome vorliegen, ist beim Erkältungsinfekt keine apparative Diagnostik erforderlich.*
- *Bei Fieber >38.5 Grad C, Atemnot, Hämoptoe, Verdacht auf Pneumonie, Herzinsuffizienz, Immundefizienz, inhalativer Intoxikation ist eine weiterführende Diagnostik/Therapie unverzüglich einzuleiten.*
- *Antibiotika sind bei dem akuten Husten durch Erkältungsinfekt in der Regel nicht indiziert.*
- *Mehrere Phytotherapeutika, Dextrometorphan und Ambroxol verfügen über akzeptable randomisierte kontrollierte Studien, die eine Verkürzung der Dauer und/oder die Senkung der Intensität des Hustens bei der akuten Bronchitis belegen.*

Literatur

1. Kardos P, Malek FA. Common Cold - an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie* 2017; 71: 221-226
2. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2017; 152: 1021-1037
3. Lee KK, Matos S, Evans DH et al. A Longitudinal Assessment of Acute Cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, DOI:
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12
5. Wenzel RP, Fowler AA, III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125-2130
6. Wang DY, Ghoshal AG, Razak Bin Abdul MA et al. Cough as a Key Symptom in Asthma, Allergic Rhinitis, Copd and Rhinosinusitis and Its Impact in Asia. *Value Health* 2014; 17: A776-777
7. Buhl R, Bals R, Baur X et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017; 71: e2
8. Tajiri T, Toriyama A, Sokai A et al. [the Causes of Acute Cough: A Single-Center Study in Japan]. *Arerugi* 2018; 67: 46-52
9. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384
10. Barber CM, Curran AD, Fishwick D et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 645-664b
11. Ewig S, Hoffken G, Kern WV et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie* 2016; 70: 151-200
12. Kim V, Aaron SD. What Is a Copd Exacerbation? Current Definitions, Pitfalls, Challenges and Opportunities for Improvement. *Eur Respir J* 2018, DOI: 10.1183/13993003.01261-2018

13. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2018; 72: 253-308
14. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-706
15. Brunnee T, Graf K, Kastens B et al. Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload. *Chest* 1993; 103: 1477-1481
16. Brandon N. Premature Atrial Contraction as an Etiology for Cough. *Chest* 2008; 133: 828
17. Baron SB, Huang SK. Cough syncope presenting as Mobitz type II atrioventricular block--an electrophysiologic correlation. *!Lost Data* 1987; 10: 65-69
18. Mitton M. Paroxysmal atrioventricular block in a healthy patient receiving spinal anesthesia: a case report. *AANA J* 1993; 61: 605-609

Kapitel 5

Subakuter Husten

Neu aufgetretener Husten von 2-8 Wochen Dauer wird als subakuter Husten betrachtet und ist eine neue Kategorie in der Klassifikation des Hustens seit der Leitlinie 2010.

Internationale Leitlinien [1-3] weisen auf die Grauzone der Husten- Klassifikation hin: Akuter Husten ist meist Folge eines spontan ausheilenden, meist viralen Infektes und wurde definiert als bis zu zwei Wochen anhaltend. Nicht jeder akute postinfektiöse Husten klingt nach zwei Wochen ab. Bei einem spontan heilenden, aber über zwei bis acht Wochen dauernden Husten handelt es sich um den subakuten Husten. Diese Definition beinhaltet, dass nach acht Wochen weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden sollen (Algorithmus Abb. 3.3). Bei dem subakuten Husten – falls keine Alarmzeichen (Abb. 8.2 Algorithmus zur Diagnose subakuter Husten und Tab. 3.2) vorliegen - reicht es aus chronische, bis dahin noch nicht diagnostizierte Erkrankungen wie eine COPD auszuschließen.

Der subakute Husten ist meistens postviraler Genese, falls ein harmloser Infekt bei einer ansonsten gesunden Person langsam ausheilt. Weinberger et al untersuchten in Deutschland die häufigsten Erreger für einen länger anhaltenden Infekt [4] und fanden der Häufigkeit nach Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus, Bordatella Pertussis und Influenzavirus. Die durchschnittliche Dauer des Hustens betrug sechs Wochen (4-11 Wochen). Auch weitere Erreger spielen eine Rolle [5].

5.1 Pertussis

Keuchhusten findet man in zunehmendem Masse als Ursache eines postinfektiösen, protrahiert verlaufenden Hustens. Eine akute Infektion mit *B. pertussis* kann vorwiegend bei (nicht geimpften) Kindern eine akute fieberhafte Erkrankung mit akut auftretendem und charakteristischem „pertussiformen“ langanhaltenden Stakkato - Husten verursachen. Die Schutzwirkung der Impfung kann bis zum Adoleszenten- und Erwachsenenalter verloren gehen [6]. Eine Infektion im Erwachsenenalter bei entsprechendem Kontakt ist daher möglich. Der Zeitpunkt der Ersterkrankung verschiebt sich weltweit in Richtung des Erwachsenenalters. Bei erwachsenen Patienten, die beim Husten erbrechen, sollte an Pertussis gedacht werden [7]. Keuchhusten als Ursache eines chronischen Hustens im Erwachsenenalter ohne vorausgegangene akute Infektphase wurde in der letzten Zeit gehäuft beschrieben [8]. Auch abgelaufene respiratorische Mischinfektionen sind in Erwägung zu ziehen. Der Goldstandard der Diagnose, der Direktnachweis von *B. pertussis* auf der Agarplatte nach Anhusten, gelingt zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung von Erwachsenen nur selten. Die serologische Diagnostik ist oft methodenabhängig und schwierig zu interpretieren (Schwellenwert der Positivität, alte oder frische Infektion, Titeranstieg) [9]. Deshalb werden oft auch falsch positive Fälle diagnostiziert [10].

Therapie der Wahl sind Makrolid – Antibiotika. Nach Abklingen der akuten exsudativen Phase der Infektion (bis zu zehn Tagen) haben sie aber keine Wirkung mehr auf die Heilung und auf den Husten. Eine Cochrane Review fand keine wirksamen Medikamente [11]. Antitussiva können Linderung verschaffen.

Weitere Erreger des subakuten Hustens

Adenoviren, Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumophila können ebenfalls verzögert verlaufende Bronchitiden mit 2- 8 Wochen anhaltendem Husten verursachen.

5.2 Postvirale Rhinosinusitis

Unabhängig vom auslösenden Erreger kann eine postvirale Rhinosinusitis bis zu zwölf Wochen dauern, sie verläuft biphasisch und heilt auch ohne Intervention aus [12].

5.3 Postinfektiöser Husten

Persistiert der Husten nach einem akuten Infekt der oberen/unteren Atemwege länger als zwei- bis drei Wochen so kann ein postinfektiöser Husten vorliegen, der meist nicht länger als 8 Wochen andauert und meist spontan ausheilt [13]. Obwohl in einer Studie 97.2% von Patienten mit H1N1 Influenza Infektion über akuten Husten klagte, nur 8.5% entwickelte subakuten postinfektiösen Husten. Eine Minorität von 2,4% der Patienten- entwickelte über 8 Wochen anhaltenden (chronischen) Husten. Die Patienten, die postinfektiösen Husten entwickelten, hatten eine höhere Sensitivität des Hustenreflexes, jedoch keine vermehrte bronchiale Hyperreagibilität [14].

Der postinfektiöse Husten wird anhand einer sorgfältigen Anamnese und durch Ausschluss anderer Ursachen diagnostiziert.

Der Pathomechanismus des postinfektiösen Hustens ist nicht eindeutig geklärt. In einem Teil der Fälle wird angenommen, dass eine Epithelschädigung der oberen/unteren Atemwege zu einer Offenlegung der „irritant“- Rezeptoren der Bronchialschleimhaut führt, z. B. bei einer Infektion durch B. pertussis. Bei ausgedehntem Epithelschaden kann der Husten länger als 8 Wochen persistieren, ebenso bei Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae. Auch eine persistierende Entzündung kann anhaltenden „postinfektiösen“ Husten verursachen. Solche Patienten sprechen im Gegensatz zu denen mit einer Pertussis-Infektion gut auf inhalative Kortikosteroide an [15].

Es kann sich in Rahmen eines Infektes – unabhängig vom auslösenden Erreger – eine vorübergehende Steigerung der bronchialen Reaktionsbereitschaft mit Triggerung des Hustenreflexes entstehen, oft mit Eosinophilie aber ohne Auftreten von sonstigen Asthmasymptomen [16]. Dieser Husten spricht gut auf Beta-2-Sympathomimetika oder inhalative Kortikosteroide (ICS) an [17]. Hierdurch kann der Verlauf des subakuten Hustens verkürzt werden. Montelukast hatte allerdings keinen Effekt in einer Studie bei unselektierten Patienten mit postinfektiösem Husten aus der Allgemeinpraxis, wahrscheinlich deshalb, weil die bronchiale Reaktionsbereitschaft nicht geprüft und daher kein Einschlusskriterium war [18].

Hohe FeNO (Fraction of exhaled nitric oxide) - Werte sind Indikatoren für ein gutes Ansprechen auf ICS. Sie dienen auch der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen „cough variant asthma“ mit chronischem Husten (s. Kap.7) oder vorübergehender Infekt bedingter Erhöhung der bronchialen Hyperreagibilität mit subakutem Husten (hohe Werte) einerseits und postinfektiösem Husten anderer Genese ohne bronchiale Hyperreagibilität (niedrigere Werte) andererseits.

Kapitel 5 (Subakuter Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen:

- *Die Ursache für den subakuten Husten sind langsam abklingende virale und postvirale Sinusitiden, Infekte durch Bordatella pertussis oder Mycoplasma pneumoniae oder eine Infekt bedingte vorübergehende bronchiale Hyperreagibilität.*
- *Falls keine Alarmsymptome vorliegen, ist eine abwartende Haltung bis zu acht Wochen ohne weitere Diagnostik akzeptabel.*
- *Bei dem subakuten Husten durch Bordatella pertussis sind Antibiotika nur in den ersten 10 Tagen des Infektes wirksam.*
- *Nur bei Vorliegen einer Infekt bedingten bronchialen Hyperreagibilität (meist mit erhöhten FeNO Werten) ist eine ICS Therapie wirksam.*
- *Phytotherapeutika, Dextrometorphan und Ambroxol – die bei akutem Husten in randomisierten kontrollierten Studien positive Ergebnisse gezeigt haben – können – allerdings ohne Evidenz- auch bei dem subakuten Husten verordnet werden.*

Literatur

1. Irwin RS, French CT, Lewis SZ et al. Overview of the management of cough: Chest guideline and expert panel report. Chest 2014; 146: 885-889
2. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of C, Kohno S, Ishida T et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. Respiriology 2006; 11 Suppl 4: S135-186
3. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006; 61: i1-i24
4. Weinberger R, Riffelmann M, Kennerknecht N et al. Long-lasting cough in an adult German population: incidence, symptoms, and related pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018; 37: 665-672
5. Grant CC. Postinfectious cough and pertussis in primary care. Lancet Respir Med 2014; 2: 2-3
6. Roger B, Joan B, Ali R et al. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. BMJ 2013; 347
7. Moore A, Ashdown HF, Shinkins B et al. Clinical Characteristics of Pertussis-Associated Cough in Adults and Children: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 2017; 152: 353-367
8. Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T et al. Bordetella pertussis and chronic cough in adults. Clin Infect Dis 1999; 29: 1239-1242
9. Miyashita N, Kawai Y, Yamaguchi T et al. Evaluation of serological tests for diagnosis of Bordetella pertussis infection in adolescents and adults. Respiriology 2011, DOI: no-no
10. Vincent JM, Cherry JD, Nauschuetz WF et al. Prolonged afebrile nonproductive cough illnesses in American soldiers in Korea: a serological search for causation. Clin Infect Dis 2000; 30: 534-539
11. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database Syst Rev 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD003257.pub5: CD003257
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50: 1-12
13. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 95S-103S
14. Lin L, Yang ZF, Zhan YQ et al. The duration of cough in patients with H1N1 influenza. Clin Respir J 2017; 11: 733-738

15. Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5: 223-232
16. Lai K, Lin L, Liu B et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection. *Respirology* 2016; 21: 683-688
17. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647
18. Wang K, Birring SS, Taylor K et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2: 35-43

Kapitel 6

Chronischer Husten

Der chronische Husten beeinflusst die Lebensqualität und psychologische Aspekte negativ und scheint mehr Frauen als Männer zu betreffen. Eine erfolgreiche Therapie kann diese Negativeffekte wieder aufheben [1]. Die Dauer des Hustens und deren Schwere lassen keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Ursache oder Erkrankung zu.

Auch wenn ein Husten nach einem akuten broncho-pulmonalen Infekt persistiert, ist dies nicht mit einer Persistenz eines z.B. Virusinfektes gleichbedeutend. Eine viral ausgelöste akute Bronchitis kann die Empfindlichkeit des Hustenreflexes und/oder die bronchiale Reaktionsbereitschaft über mehr als acht Wochen Dauer erhöhen bzw. eine Refluxkrankheit demaskieren und dadurch zu anhaltendem Husten führen.

Begleitphänomene beim chr. Husten können schwere Hustenattacken sein, die eine Synkope auslösen, die Aufmerksamkeit (z.B. im Straßenverkehr) einschränken oder einen unwillkürlichen Harnabgang provozieren (Stressinkontinenz).

Die Anamnese gibt häufig für die Ursachensuche entscheidende Hinweise, z.B. Husten unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme oder beim Trinken als Hinweis auf eine Schluckstörung mit Aspirationen oder auf eine Refluxkrankheit. Husten mit Auswurf bei Rauchern kann Hinweis auf eine Zigarettenrauch bedingte chronische Bronchitis, seltener auf eine chronische Staubexposition (z.B. am Arbeitsplatz, Passivrauchexposition) sein. Anhand anamnestischer Hinweise können diverse chronische Erkrankungen (s.u., Tab. 6.1) oder die Kombination von mehreren Faktoren vermutet werden.

Falls die Sensitivität des Hustenreflexes gesteigert und damit die Schwelle des den Husten auslösenden Reizes erniedrigt ist, kann ein chronischer Husten auch nach Lachen, Reden, Singen, bei kalter Temperatur, trockener Luft, Parfümgeruch [2], in Abhängigkeit von der Körperhaltung auftreten, ACE Hemmer und andere Medikamente (Tab. 6.2) steigern auch bei Gesunden die Sensitivität des Hustenreflexes [3] und können die alleinige Ursache für den chronischen Husten darstellen. Oft bleibt aber die Ursache oder der Trigger unbekannt [4]. Dann handelt es sich um den chronischen idiopathischen Husten (CIC, „chronic idiopathic cough“, (Kapitel 7) [3,5].

Die häufigsten und wichtigsten Erkrankungen mit chronischem Husten werden im Folgenden beschrieben. Andere Faktoren, seltener Erkrankungen, die einen chronischen Husten auslösen können, finden sich in Tab. 6.1 aufgeführt.

6.1 Erkrankungen der oberen Atemwege

Chronische Erkrankungen im Bereich der oberen Atemwege können bei zahlreichen, aber keinesfalls bei allen Patienten chronischen Husten auslösen oder eine Teilursache des Hustens darstellen. Da die Nase und die Nebenhöhlen über keine vagale sensorische Innervierung verfügen wurde angenommen, dass der Husten durch am Rachenring herunterfließenden Schleim („postnasal drip“) ausgelöst wird. Die heute favorisierte Hypothese besagt jedoch, dass die bei Rhinosinusitis freigesetzten entzündlichen Mediatoren über afferente Faser des N. Trigemini den Reiz weiterleiten und den Hustenreflex zentral sensibilisieren [6]. In Pharynx und Larynx sind glossopharyngeale und vagale Rezeptoren verantwortlich. Erkrankungen der oberen Atemwege führen nur dann zum chronischen Husten, wenn gleichzeitig eine Hyperreagibilität des Hustenreflexes

besteht [7]. Erkrankungen der oberen Atemwege werden daher nicht als Ursache, sondern eher als Trigger für den Husten angesehen.

Häufig liegt auch ein Husten als Asthmaäquivalent (Absatz 6.3) gleichzeitig vor, dann handelt es sich um ein so genanntes sinubronchiales Syndrom. Eine gastroösophageale Refluxkrankheit (Absatz 6.8) kann die Laryngo-Pharyngitis auch triggern. All diese Erkrankungen müssen separat behandelt werden, um eine Linderung des Hustens zu erreichen [8].

Die Annahme, dass den chronischen Husten eine Erkrankung der oberen Atemwege triggert, bedarf der Bestätigung durch die erfolgreiche Therapie.

6.1.1 Chronische Erkrankungen von Nase und Nebenhöhlen

Es handelt sich um die persistierende allergische Rhinitis, die nicht allergische, chronische Rhino-/Sinusitis mit oder ohne Nasenpolypen (z. B. M. Samter, Staphylococcus aureus Enterotoxin-positive Rhino-/Sinusitis, eosinophile Pilzsinusitis u.a.). Eine chronische Sinusitis ist auch bei Kindern ein häufiger Trigger des chronischen Hustens. An den Allgemeinarzt, Kinderarzt, Internisten oder Pneumologen stellt die Diagnose einer Erkrankung der oberen Atemwege eine besondere Herausforderung, da für sie in der Regel die entsprechenden Untersuchungstechniken nicht zur Verfügung stehen. Folgende Symptome/klinische Zeichen lassen an eine Erkrankung der oberen Atemwege denken, die den chronischen Husten triggern können. (Tabelle 6.1).

Tabelle 6.1

Häufigste Symptome und klinische Zeichen von Erkrankungen der oberen Atemwege mit chronischem Husten

| |
|--|
| Herunterfließendes Sekret im Rachen, (seltener: Sekretfluss aus der Nase) |
| Räusperzwang |
| Chronisch oder intermittierend behinderte Nasenatmung |
| Bei der Inspektion: pflastersteinartige Schleimhaut im Rachen (=lymphofolliculäre Hyperplasie des Waldeyer'schen Ringes), Schleimstraße |
| „Frosch im Hals“, Globusgefühl |
| Kopf-/Gesichtsschmerz |
| Riech- und Schmeckverlust |
| Rezidivierende Heiserkeit („Freihusten“ vor dem Sprechen) |

Anmerkungen zur Diagnostik: Meist ist die Überweisung des Patienten zum Hals- Nasen- Ohrenarzt erforderlich.

Anmerkungen zur Therapie: Im Vordergrund stehen nasale Glukokortikosteroide und ggf. operative Maßnahmen.

6.1.2 Chronische Erkrankungen von Pharynx und Larynx

Im Bereich des Pharynx sind die Pharyngitis sicca und Malignome regelmäßig mit chronischem Husten verbunden. Auch an postoperative Defektzustände im Bereich von Zungengrund, Pharynx und Hypopharynx und an stenosierende Prozesse in Hypopharynx und oberem Ösophagus ist zu denken. Zu den seltenen Ursachen gehören erworbene ösophago - tracheale Fisteln.

Im Bereich des Larynx sind alle entzündlichen Erkrankungen und Tumore differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Häufig führen die Laryngitis sicca (L. atrophica) und die Laryngitis hyperplastica zu chronischem Husten, der meist mit Änderungen des Stimmklanges (Heiserkeit, z. T. Aphonie) verbunden ist. Stimmbandpolypen, Kontaktgranulome und –ulzera, Stimmband- und Vallekulazysten und Papillome führen erst ab einer gewissen Größe zu Hustenreiz. Ebenfalls häufige Hustenursachen sind funktionelle Stimmstörungen, insbesondere die hyperfunktionelle Dysphonie [9-11]. Neuere Untersuchungsergebnisse bringen einen Teil der Befunde mit einem gastro-ösophago-laryngo-pharyngealem Reflux (Absatz 6.8) einerseits und Beeinträchtigung von Pharynx und Larynx durch eine Rhinosinusitis andererseits in Verbindung. [12] [13] [14,15] Darüber hinaus wurde eine sensorische und motorische Neuropathie des Kehlkopfes ebenfalls für chronischen Husten verantwortlich gemacht [16] [17].

Tonsillenhyperplasie: Kasuistiken belegen, dass hypertrophische Tonsillen chronischen Husten verursachen können, der nach Tonsillektomie sistiert [18,19].

Anmerkungen zur Diagnostik: Die Diagnose erfolgt im Regelfall durch Larynxendoskopie, ggf. in Kombination mit einer Stroboskopie und Elektromyographie des Larynx.

Anmerkungen zur Therapie: Abhängig vom Befund kommen topische Kortikosteroide, physikalische Maßnahmen (Inhalationen), mikrochirurgische und laserchirurgische Maßnahmen und/oder eine logopädische Therapie in Betracht.

6.1.3 Chronische Ohraffektionen

Irritationen des Nervus auricularis im Bereich der Gehörgänge (Arnoldscher Nerv, Ast des N. Vagus) können Husten auslösen [20]. Festsitzendes Cerumen, Fremdkörper, Manipulationen z.B. bei Gehörgangsekzemen, Tumore u.a. sind otoskopisch zu evaluieren und zu entfernen.

6.1.4 VCD („vocal cord dysfunction“), (Pseudoasthma)

Die VCD ist charakterisiert durch eine intermittierend auftretende inspiratorische, ggf. auch expiratorische Adduktion der Stimmbänder. Die VCD kann die alleinige Ursache von (inspiratorischer) Atemnot sein und kann mit therapierefraktärem Asthma verwechselt werden. Die VCD geht mit Räusperzwang, Hüsteln und trockenem Husten einher. Andererseits kann (willkürlicher) Husten bei Stress und Angst die VCD triggern, ebenso wie gastroösophagealer Reflux, Pharyngitis und Laryngitis. Als Voraussetzung für eine VCD wird eine laryngeale sensorische und motorische Hypersensitivität diskutiert [21,22].

Anmerkungen zur Therapie: Aufklärung, logopädische, atemphysiotherapeutische und verhaltenstherapeutische Intervention [9,23]. Bei gleichzeitigem Asthma ist eine antiasthmatische Therapie ebenfalls erforderlich.

6.2 Asthma

Husten ist ein klinisches Kardinalsymptom des Asthmas. Asthma kann akuten Husten verursachen (Kapitel 4), ist aber häufig für den chronischen Husten verantwortlich [24]. Ein hartnäckiger Reizhusten kann zu einer akuten Verschlechterung des Asthmas führen (der Patient „hustet sich in einen Asthmaanfall hinein“). Chronischer Husten bei bronchialer Hyperreagibilität ohne andere Ursache und ohne eine in der Lungenfunktion nachgewiesene

oder klinisch evidente Bronchialobstruktion wird unter Kapitel 6.3 „Husten als Asthmaäquivalent“ abgehandelt.

Diagnostik und Therapie: Es wird auf die Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der DGP [25] bzw. <http://www.ginasthma.com/> hingewiesen. Der chronische asthmatische Husten bessert sich in der Regel auf die antiasthmatische Therapie, wenn die Asthmakontrolle erreicht wurde. Falls Asthmapatienten, deren Hustenreflex überempfindlich ist, -obwohl das Asthma ansonsten kontrolliert ist – chronisch Husten, und andere Ursachen des Hustens ausgeschlossen worden sind, handelt es sich um einen CRC („Chronic refractory cough“) (Kapitel 7). Therapie: Neben der dem Therapiestufe entsprechenden antiasthmatischen Therapie können bis zu 4 Wochen Dauer vorübergehend zusätzlich Antitussiva verordnet werden, danach ist ein Auslassversuch indiziert.

6.3 Husten als Asthmaäquivalent: Wenn Patienten mit einem trockenen Husten eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität aufweisen, kann letztere für den Husten verantwortlich sein [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33]. Die anderen Kardinalsymptome des Asthmas, Atemnot sowie Pfeifen und Brummen fehlen. Daher lässt sich dieser „Husten als Asthmaäquivalent“ („cough type asthma“, „cough variant asthma“) spirometrisch und ganzkörperplethysmographisch anhand einer asthmatypischen reversiblen Bronchialobstruktion nicht diagnostizieren. Erforderlich ist eine unspezifische inhalative Provokationstestung.

Husten als Asthmaäquivalent ist die häufigste [28,29] oder zweithäufigste [26,34] Ursache des Hustens ohne weiterführenden Röntgen- und Lungenfunktionsbefund. Wenn eine bronchiale Hyperreagibilität im unspezifischen inhalativen Provokationstest nachgewiesen wird, kann nur dann die endgültige Diagnose „Husten als Asthmaäquivalent“ gestellt werden, wenn sie durch Ansprechen auf die antiasthmatische Therapie bestätigt wird, da bei 25% [35] bis 30% [36] der Bevölkerung eine asymptomatische bronchiale Hyperreagibilität besteht. Ein negativer inhalativer Provokationstest mit Metacholin schließt hingegen mit großer Wahrscheinlichkeit Asthma als Ursache des Hustens aus.

Die nach viralen Infekten entstandene, mit anhaltendem Husten einhergehende bronchiale Hyperreagibilität kann zwar jahrelang persistieren, klingt aber in der Regel innerhalb von sechs Wochen spontan ab, dann handelt es sich um den subakuten postinfektiösen Husten (Kapitel 5.3).

Anmerkungen zur Therapie: Patienten mit Husten als Asthmaäquivalent sprechen sehr gut auf die klassische antiasthmatische Therapie, in der Regel auf inhalative Kortikosteroide, aber auch auf β_2 -Agonisten oder Leukotrien Antagonisten an [37]. Manche Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine Bronchialobstruktion im Sinne eines klassischen Asthmas [30,32].

6.4 Eosinophile Bronchitis

Die eosinophile Bronchitis wird durch eine Sputumeosinophilie (>3%) im spontanen oder induzierten Sputum (oder in einer Bronchialschleimhautbiopsie), bei normaler Lungenfunktion und Ausschluss einer bronchialen Hyperreagibilität diagnostiziert. FeNO ist häufig erhöht. [38,39] In England werden ca. 13% der Fälle von chronischem Husten auf eine eosinophile Bronchitis zurückgeführt [40]. Die eosinophile Bronchitis spricht sehr gut auf eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden an.

6.5 Chronische Bronchitis und COPD

6.5.1 Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis

Die chronische Bronchitis infolge des Rauchens dürfte die häufigste Ursache des chronischen Hustens sein. Allerdings suchen Patienten mit einer chronischen Bronchitis nur in seltenen Fällen ärztlichen Rat, da sie den Husten als „normal“, d.h. nicht als Beschwerde empfinden. Der Anteil der Raucher - falls nicht von vornherein ausgeschlossen [29] - war daher in allen Studien, die zur Abklärung des chronischen Hustens ohne radiologische oder Lungenfunktionsanalytische Auffälligkeit durchgeführt wurden [28] [34,41], gering, meist um 5%. Die klinische Diagnose richtet sich nach wie vor nach der WHO Definition: Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind.

Anmerkungen zur Diagnostik: Falls die chronische Bronchitis nicht mit einer Bronchialobstruktion einhergeht (also nicht in das Spektrum der COPD, (Absatz 6.5.2) gehört), stützt sich die Diagnose nur auf die Expositionsanamnese und die Symptome. Richtungsweisende konventionell-radiologische oder CT-Veränderungen sind nicht zu erwarten. Die chronische (nicht obstruktive) Bronchitis bleibt daher eine Ausschlussdiagnose. Eine anamnestisch identifizierbare Ursache (Rauchen, Passivrauchen [42], starke Arbeitsplatz bezogene Schadstoffbelastung, z.B. Arbeit unter Tage) hilft, die Diagnose chronische (nicht obstruktive) Bronchitis wahrscheinlich zu machen. Es besteht stets die Gefahr, andere Ursachen des chronischen Hustens (zum Beispiel Bronchialkarzinom, Reflux, Asthma oder Tuberkulose) zu übersehen, da sich die Symptome überlappen. Der Husten bei der chronischen Bronchitis wird sowohl durch die Entzündung der Bronchialschleimhaut [43] als auch durch eine vermehrte Schleimmenge (Hyperkrinie) [44], die einen physikalischen Stimulus des Hustenrezeptors darstellt, verursacht.

Anmerkungen zur Therapie: Der Raucherhusten kann sich unmittelbar nach Aufgabe des Rauchens verschlechtern, da Zigarettenrauch (und E-Zigarettenrauch) die Empfindlichkeit der Hustenrezeptoren herabsetzt [45]. Der Husten bessert sich jedoch unter Nikotinkarenz bereits nach vier bis acht Wochen [46,47]. Er verschwindet aber in fortgeschrittenen Fällen nicht vollständig.

6.5.2 COPD

Die Bezeichnung COPD steht für die klinisch meist koinzidente chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Die chronische Bronchitis geht definitionsgemäß mit Husten einher. Bei COPD kann sowohl ein meist morgendlicher, produktiver, als auch ein trockener Husten (häufig verstärkt im Rahmen von Exazerbationen) auftreten. Verantwortlich für den Husten ist vorwiegend die Hyperkrinie in Kombination mit der Verschlechterung der mukoziliären Clearance infolge von inhalativen Noxen (in Deutschland meist Rauchen). COPD Patienten mit dem Phänotyp ausgeprägter Husten und Auswurf (chronisch obstruktive Bronchitis) haben eine schlechtere Lebensqualität [48] leiden häufiger

unter Exazerbationen, haben schlechtere Lungenfunktionswerte im Vergleich zu COPD Patienten ohne Hustensymptomatik [49,50].

Diagnostik und Therapie: Es wird auf die aktuellen Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der DGP [51] hingewiesen.

6.6 Bronchiektasenerkrankung

Bronchiektasen sind irreversibel dilatierte Bronchien mit entzündlicher Wandverdickung. Die Erweiterung kann zylindrisch, varikös oder zystisch sein. Sie verursachen meist Husten mit voluminösem Auswurf (mindestens >30 ml, entsprechend zwei vollen Esslöffeln in 24 Stunden), oft mukopurulent oder purulent. Es kann auch ein vorwiegend trockener Reizhusten auftreten. Bronchiektasen sind auch eine häufige Ursache von Hämoptoe. Bei bestehenden symptomarmen kolonisierten Bronchiektasen kann bei einer Exazerbation intensiver Husten auftreten.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch eine multislice CT Untersuchung mit 1 mm Rekonstruktionen gestellt. Bronchiektasen können auf der Übersichtsaufnahme des Thorax unentdeckt bleiben. Neu diagnostizierte Bronchiektasie Patienten sollten zumindest auf die häufigsten Ursachen wie Common Variable Immunodeficiency (CVID), allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA); nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), Tuberkulose; ggf. auf entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und Vorliegen einer Lungenfibrose routinemäßig untersucht werden.

Therapie: Es wird auf die neue Europäische Bronchiektasen Leitlinie verwiesen [52]. Die Basis der Behandlung sind: Physiotherapie (Kapitel 9.1). Die Patienten profitieren von der Physio- und Atemtherapie mit Erlernen von Mucus clearance Techniken und von einer Rehabilitation. Pharmakotherapie zur Sekretelimination (Kapitel 9.2.1) und in Einzelfällen chirurgische Resektion, falls die Bronchiektasen auf wenige Segmente beschränkt sind. In diesen Fällen können sie erfolgreich und risikoarm mittels Segmentresektion oder Lobektomie behandelt werden.

Die antibiotische Therapie der akuten Exazerbation sollte möglichst antibiogrammkontrolliert erfolgen, ist mit einer Regeldauer von etwa 14 Tagen durchzuführen, d.h. länger als die empfohlene antibiotische Therapie einer Pneumonie. Patienten mit einer neu nachgewiesener Pseudomonas aeruginosa Kolonisation sollen mit dem Ziel der Eradikation ebenfalls gezielt antibiotisch behandelt werden. Bei Kolonisation mit Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus wird die antibiotische Behandlung nur bei Exazerbationen empfohlen [52]. Für Patienten mit häufigen (≥ 3 Exazerbationen/Jahr) stehen verschiedene antibiotische Dauertherapieregime zur Verfügung.

Antitussiva sind bei dem produktiven Husten infolge Bronchiektasie kontraindiziert. In Ausnahmefällen kann jedoch eine bronchiectasis sicca mit quälendem Husten vorliegen, dann ist die vorübergehende Verordnung (z.B. 14 Tage) eines Antitussivums akzeptabel.

6.7 Lungenparenchymerkrankungen

Fibrosierende interstitielle Pneumonien (ILD) einschließlich der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) fallen klinisch bei Diagnosestellung durch eine chronische Belastungsdyspnoe und einen chronischen Husten auf. Auskultatorisch findet man frühzeitig feinblasige diskontinuierliche Geräusche dorsobasal („Fibroserasseln“). Die Inzidenz nimmt mit höherem Alter (6. – 7. Lebensdekade) zu [53]. Da eine Fülle von Faktoren (Staubexposition, Allergene, Infektionen, Medikamente), Autoimmunerkrankungen aber auch idiopathische Faktoren sowohl im Kindes [54] - als auch im Erwachsenenalter [55] eine interstitielle Lungenerkrankung auslösen können, muss an erster Stelle die Klärung der Diagnose stehen. Eine erfolgreiche, erkrankungsspezifische Therapie ist häufig, aber nicht immer an der Reduktion der Hustensymptomatik erkennbar [53]. Bei refraktärem Husten in Rahmen einer ILD konnten in einer kürzlich publizierten Metanalyse keine spezifischen medikamentösen Maßnahmen gefunden werden, es wurden symptomatische Therapiemaßnahmen (Kapitel 9) empfohlen [56]. Für die Wirksamkeit der früher empfohlenen ICS (inhalatives Kortikosteroid) Therapie bei der Sarkoidose fand sich keine Evidenz [56].

Diagnostik: Wichtigster diagnostischer Schritt in der Abklärung einer ILD ist die multislice CT-Thoraxuntersuchung mit 1 mm Rekonstruktionen. Bei einem chronischen (> 3 Monate) Husten und/oder Sputumproduktion und/oder pfeifendes Atemgeräusch und/oder Trommelschlegelfinger ist im Kindesalter auch an eine Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) zu denken.

Therapie: Die Therapie ist komplex und beinhaltet auch die der chronischen Hustensymptomatik z.B. mittels pharmakologische (Sekretolytika, Antibiotika) und nicht-pharmakologische (Atemtherapie) Maßnahmen. Bzgl. der Therapie wird auf die entsprechenden Leitlinien hingewiesen.

6.8 Gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Der gastroösophageale Reflux wurde früher als eine der Ursachen des chronischen Hustens angesehen. Allerdings blieb insbesondere die medikamentöse Refluxbehandlung - obwohl hoch wirksam gegen die typische Refluxsymptomatik: Sodbrennen und Aufstoßen - nur schwach wirksam gegenüber dem Reflux bedingten Husten. Heute wird Reflux als ein Triggerfaktor für den chronischen Husten angesehen. Dieser tritt bei Reflux nur dann auf, wenn die Sensitivität des Hustenreflexes pathologisch gesteigert ist. Es wird angenommen, dass deswegen nur ein Bruchteil der Refluxpatienten hustet.

J. Smith et al haben [57] mit objektiver Registrierung sowohl des Hustens (akustischer Husten Monitor) als auch des Refluxes (Impedanz pH - Metrie) die Husten-Reflux Assoziationen bei Patienten mit chronischem Husten untersucht. Sie konnten feststellen, dass Patienten, bei denen Reflux Husten auslöst, an einer Hypersensitivität des Hustenreflexes litten. Sie husteten generell mehr, als die Vergleichspatienten, haben aber nicht überdurchschnittlich viele Refluxepisoden oder Säureexpositionszeit im Ösophagus. Diese Ergebnisse wurden in einer neueren multizentrischen Studie bestätigt [58]. Auf der anderen Seite, wenn Husten induzierte transösophageale Druckschwankungen Reflux auslösen, ist die Refluxbarriere (der untere Ösophagussphinkter) geschädigt, die Säureexposition verlängert, aber die Charakteristika des Hustens sind nicht verändert.

Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist besonders in den westlichen Industrieländern hoch. In einer deutschen Allgemeinpraxis hatten 51 % einer nicht selektierten Population Refluxsymptome [59]. In den Industrieländern rechnet man mit einer

Prävalenz von 20-40% [60]. Die Prävalenz von Husten bei Refluxpatienten und die Prävalenz von Reflux bei Patienten mit chronischem Husten ist jeweils erhöht [61].

Die Grenzen zwischen physiologischem und pathologischem Reflux sind unscharf. Die Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit setzt neben dem pathologischen Reflux Symptome voraus, welche die Lebensqualität des Betroffenen beeinträchtigen.

Husten wurde als extraösophageles Symptom der Refluxkrankheit definiert [62]. Andererseits husten keinesfalls alle Patienten die unter einem typischen Reflux (Sodbrennen, Aufstoßen) leiden.

Für den Reflux bedingten Husten werden zwei Mechanismen diskutiert: [63]

- a. Reflextheorie: Der Husten wird durch einen gastro-ösophagealen Reflux in den distalen Ösophagus reflektorisch ausgelöst.
- b. Aspirationstheorie: Der pathologische gastroösophageale Reflux führt zu Mikroaspirationen. Eine Regurgitation von Flüssigkeit und Mageninhalt in den proximalen Ösophagus und weiter bis in den Pharynx führt einerseits zu einer Reizung im Bereich der oberen Atemwege und andererseits zu einer echten Flüssigkeitsaspiration in die unteren Atemwege mit Hustenreaktion

Diagnostik:

- In epidemiologischen Studien und in der klinischen Praxis wird die gastroösophageale Refluxerkrankung durch die typischen Refluxsymptome Sodbrennen und Regurgitation definiert. Dieses Vorgehen ist weder spezifisch, noch sensitiv für eine durch Impedanz pH-Metrie bestätigte Refluxkrankheit [64]. Die klinische Diagnose eines Reflux bedingten Hustens aufgrund von Reflux Symptomen ist noch schwieriger, da Reflux bedingter Husten auch ohne Sodbrennen auftreten kann [65] [66]. Andererseits leidet die überwiegende Mehrzahl der an gastroösophagealer Refluxkrankheit Erkrankten nicht an chronischem Husten.
- Eine ex juvantibus Diagnose des Reflux bedingten Hustens mit einer Protonenpumpen Inhibitor (PPI) Therapie mit oder ohne Motilitätsmedikamente wird daher nicht empfohlen [61], es sei denn eine Indikation zur PPI Therapie liegt aufgrund typischer Refluxsymptome ohnehin vor [62]. PPI können zwar auch das Gesamtvolumen des Refluxes von pepsinhaltigem Mageninhalt reduzieren, aber ein Ansprechen des Hustens auf PPI ist unwahrscheinlich. Auch alkalischer (schwach saurer) Reflux kann für den Husten verantwortlich sein.
- Die Gastroduodenoskopie liefert nur im Fall einer Ösophagitis eine mögliche positive Aussage in Hinblick auf gastroösophagealen Reflux bedingten Husten, der negative prädiktive Wert ist gering [67,68]. Hinzu kommt, dass eine Ösophagitis auch andere Ursachen als Reflux haben kann. Pathologischer Reflux kann auch ohne Ösophagitis auftreten. Der Nachweis einer Refluxösophagitis reicht nicht aus, um die Kausalität zwischen Reflux und Husten zu sichern.
- 24 Stunden Multichannel intraluminal Impedanzmessung (MII) mit pH-Metrie (Impedanz pH-Metrie):

Wenn am Ende des diagnostischen Algorithmus chronischer Husten (Abb. 3.3) für den Husten keine andere Ursache gefunden wurde sollte in Anschluss an die Endoskopie und Ösophagus Motilitätsmessung die Impedanz pH-Metrie durchgeführt werden. Eine Kausalität des Hustens mit dem gesicherten Reflux kann dann angenommen werden, wenn eine hohe Symptom Assoziationswahrscheinlichkeit SAP („Symptom Association Probability“) von >95% besteht [69]. Allerdings nehmen nur ein Teil der untersuchten Patienten ihre Hustenepisoden durch manuelle Signaleingabe am Gerät wahr [70,71]. Je geringer die Anzahl der Refluxepisoden, desto eher kann eine scheinbar hohe SAP überinterpretiert werden [72].

- Die pharyngeale pH-Metrie mit einer kurzen und daher weniger invasiven oropharyngeal platzierten Sonde erlaubt die Messung von aerosolierter (gasförmiger) Säure aus dem Ösophagus mit schnellem Ansprechen auf Änderungen der Azidität. Normalwerte wurden etabliert [73]. Laryngo-pharyngealer Reflux (LPR) mit oder ohne typische Refluxsymptomatik wird für die *laryngeale Hypersensitivität* verantwortlich gemacht. Symptome der laryngealen Hypersensitivität sind unspezifisch wie Heiserkeit, funktionelle Dysphonie, Vocal cord dysfunction, Globusgefühl, Räusperzwang und Husten. Stimmbandpolypen, Larynxkarzinom, posteriore Laryngitis werden ebenfalls mit laryngealer Hypersensitivität in Verbindung gebracht. Die klassischen Untersuchungsmethoden (Inspektion, Laryngoskopie, Impedanz pH Metrie) haben eine schlechte Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose von LPR. Die pharyngeale pH-Metrie ist vielversprechend. Eine Untersuchung bei Patienten mit typischen und extraösophagealen Reflux Symptomen zeigt, dass die oropharyngeale pH-Metrie zusätzliche Informationen zur klassischen Impedanz pH-Metrie liefert und für die Entscheidung über eine chirurgische Behandlung des Refluxes hilfreich sein kann [14]. Es wurden allerdings nur wenige Patienten mit chronischem Husten getestet [69], eine Korrelation des Hustens mit der pharyngealen pH Metrie wurde nicht nachgewiesen. Die Rolle der pharyngealen pH-Metrie in der Hustendiagnostik ist noch nicht endgültig etabliert.

Therapie

1. Medikamentöse Therapie: Eine 2016 durchgeführte Metaanalyse der vorliegenden Therapiestudien für den Reflux bedingten Husten durch das Chest Guideline Panel [61] ergab, dass in den 14 identifizierten randomisierten kontrollierten Studien die medikamentöse Behandlung des Reflux bedingten Hustens (vorwiegend mit PPI) keinen signifikanten Effekt gegenüber Plazebo zeigte. Das negative Ergebnis könnte daran liegen, dass die diagnostischen Einschlusskriterien der randomisierten kontrollierten Studien rein subjektiv waren und damit viele Patienten mit hypersensitivem Ösophagus ohne Reflux oder mit schwach saurem Reflux eingeschlossen worden waren [63] und dadurch mögliche positive Ergebnisse durch eine „Verdünnung“ der potentiell geeigneten Population maskiert wurden. Darüber hinaus gibt es eine starke Plazebowirkung.

In der Metaanalyse der Chest Leitliniengruppe konnte der beste Effekt auf den Husten durch Lebensstilveränderungen sowie durch Diät zur Gewichtsreduktion erreicht werden. Die Hochstellung des Kopfendes des Bettes wird in den amerikanischen Leitlinien ebenfalls empfohlen. Falls auch typische Refluxsymptome (Sodbrennen, Aufstoßen, retrosternale Schmerzen) bestehen, werden PPI, H₂-Antagonisten, Alginat und Antazida empfohlen.

Bei Vorhandensein einer typischen Refluxsymptomatik und von chronischem Husten soll eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Im Gegensatz zu der typischen Refluxsymptomatik mit schnellem Ansprechen dauert es bis zu drei Monaten, um unter PPI Therapie den Husten zu bessern. Meistens ist eine Dauertherapie mit hohen Dosen erforderlich [74]. Es wird nach einem Jahr ein Auslassversuch empfohlen. Falls der Husten rezidiert, ist die Therapie wieder einzuleiten und die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie nach ausführlicher gastroenterologischer Diagnostik zu prüfen (s. unten).

Bei ausschließlich *extraösophagealer Refluxsymptomatik*, wie Husten, wird eine PPI Therapie nur nach ausführlicher Refluxdiagnostik (Fragebögen, Endoskopie, Manometrie und Impedanz pH-Metrie) empfohlen, falls deren Ergebnisse einen belegbaren Hinweis auf Reflux bedingten Husten ergaben. Falls diese Fälle sich als refraktär erweisen ist die zusätzliche Gabe von Medikamenten für die Motilität zu erwägen. Ein weiteres Therapieprinzip ist Azithromycin: Eine Dauertherapie verringert die Verweildauer des Refluxates im Ösophagus, ist aber für diese Indikation nicht zugelassen („Heilversuch“). Sowohl die empirische Therapie der Motilität als auch die Azithromycintherapie ist mit Nebenwirkungen behaftet.

2. Chirurgische Therapie:

Es gibt eine Reihe von Studien aus den letzten 15 Jahren zur Antirefluxoperation, (laparoskopische Fundoplicatio) bei Patienten mit chronischem Husten und Reflux [75-82]. Leider haben diese Untersuchungen häufig eine niedrige Fallzahl, sind retrospektive Studien mit den bekannten Schwächen einer retrospektiven Aufarbeitung, weisen eine häufig problematische Selektion der Patienten aufgrund von wenig klaren Definitionen auf, und sind einer relativ kurzen Nachsorgezeit versehen. Deswegen können die Schlussfolgerungen aus diesen Untersuchungen nur begrenzt sein.

Die Indikation für eine operative Therapie zur Beseitigung des Hustens sollte nur nach einwandfreiem Nachweis des pathologischen Refluxes durch die Impedanz-pH-Metrie und/oder Drei-Kanal-pH-Metrie mit pharyngealer Ableitung gestellt werden, um die Operation zu rechtfertigen. Eine Korrelation zwischen nachgewiesenen Refluxepisoden und Symptom-Episoden (SAP > 95%) sollte nachgewiesen worden sein.

Die aktuellen Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften weisen auf eine kritische Prüfung der Operationsindikation hin [61] [83]. Symptome der Patienten sind kein verlässlicher Parameter für die Sicherung einer Refluxkrankheit und müssen mit objektivierbaren Untersuchungsmethoden kombiniert werden [84]. Es wird eine umfassende präoperative Diagnostik gefordert insbesondere dann, wenn die Symptomatik nicht typisch ist und sich verschiedene Untersuchungsergebnisse widersprechen [83] [84].

Die Ergebnisse der laparoskopischen Antirefluxoperation bei Patienten mit chronischem Reflux und klassischer Symptomatik waren in einigen Studien erfolgversprechend. [79] [80] [81] [85] [86,87] [88].

Bei gut selektierten Patienten mit extraösophagealer Symptomatik (Husten) zeigen die entsprechenden Studienergebnisse bei gleichzeitigem Nachweis von chronischem Reflux und anderen Kriterien [85-88] gute postoperative Resultate. Es ist wichtig, die etablierten

Indikationskriterien (s. oben, weitere Kriterien sind in den Leitlinien verankert [83]) für die laparoskopische Antirefluxoperation einzuhalten.

Es besteht gegenwärtig keine Evidenz dafür, dass man eine laparoskopische Antirefluxoperation ohne Nachweis eines pathologischen Säurerefluxes, eines defekten Sphinkters, einer Hiatushernie, typischer Refluxsymptome und einer wirksamen PPI Therapie nur wegen Husten durchführen sollte. Je mehr dieser Kriterien erfüllt sind, desto stärker ist die Operationsindikation abgesichert, die meisten Kriterien sollten zutreffen. Der alleinige Nachweis von nicht saurer Flüssigkeitsregurgitation mit Husten und ohne weitere Kriterien ist unzureichend. Eine enge interdisziplinäre Kooperation ist daher besonders wichtig, da es sich bei der Antirefluxoperation wegen „Reflux-Husten“ um individuelle Einzelfallentscheidungen handelt.

Bei Patienten mit nachgewiesener gastroösophagealer Refluxkrankheit im klassischen Sinne und gleichzeitig bestehendem chronischem Husten ist eine adäquate PPI-Therapie und gegebenenfalls - falls die Kriterien erfüllt sind - eine laparoskopische Antirefluxoperation gerechtfertigt. Hierbei sollten die für die klassischen Refluxpatienten geltenden präoperativen Therapiezeiten von mindestens 6 bis 12 Monaten PPI eingehalten werden, bevor eine Operationsindikation gestellt wird.

Es gibt nur wenige Untersuchungen zur Antireflux-Chirurgie bei nicht saurem Reflux [89,90]. Hier gelten die gleichen Argumente wie oben beschrieben. Insbesondere soll in diesen Fällen der Nachweis einer Husten-Refluxepisoden-Korrelation (SAP) geführt werden.

6.9 Medikamente als Hustenauslöser

ACE („Angiotensin converting enzyme“) Hemmer sind häufige medikamentöse Ursache für den chronisch idiopathischen Husten (CIC). Sie blockieren den Abbau von Bradykinin und Substance P sowie Prostaglandinen in der Bronchialschleimhaut. Hierdurch nimmt die Sensitivität des Hustenreflexes bei Gesunden und bei Patienten zu [3]. Etwa 10% aller Frauen und 5% der Männer klagen über Husten unter ACE – Hemmer. Der trockene Husten kann bereits wenige Tage oder aber erst viele Monate nach Beginn der ACE – Hemmer Therapie auftreten und klingt innerhalb von 4 -21 Tagen nach deren Absetzen ab. Es handelt sich um einen Klasseneffekt aller ACE - Inhibitoren [91]. Wenn ein Patient unter ACE Inhibitor chronisch hustet und dafür keine anderen offensichtlichen Gründe vorliegen [92], sollte die Therapie ohne weitere Diagnostik abgesetzt bzw. umgestellt werden. Falls der chronische Husten spätestens drei Wochen nach Absetzen nicht sistiert, ist eine weiterführende Diagnostik einzuleiten.

Zu beachten ist, dass auch andere Medikamente einen Husten auslösen können (Tab.6.2). Für sie gilt daher die gleiche Vorgehensweise wie bei den ACE-Hemmern

Tab. 6.2: Die häufigsten Husten auslösende Medikamente

| Medikament | Anmerkung |
|--|---|
| ACE Inhibitoren (Klasseneffekt) | s. Text |
| Amiodaron | verursacht Alveolitis |
| Betablocker | Bei Husten als Asthmaäquivalent |
| Methotrexat, Bleomycin, Mitomycin C, Busulfan, Checkpoint Inhibitors | Lungentoxische Chemo- und Immuntherapien [93] |
| Gliptine | [94] |

| | |
|--|---|
| inhalatives Kortikosteroid (ICS) (Dosieraerosol und Pulverinhalator oder aus elektrischen Verneblern) | Nach Einsetzen der ICS Wirkung bei Asthma kann sich der durch Inhalation ausgelöste Husten bessern. Mancher Patient spricht wegen der protussiven Wirkung des ICS, die eine Deposition verhindert, nur auf eine systemische Kortisontherapie an [95]. |
| Weitere inhalative Medikamente: β_2 – Adrenergika, Ipratropium, Tiotropium, Nedocromil, DNCG, Pentamidin, Sekretolytika, Zanamivir | |
| systemisch verabreichte Sekretolytika | |
| Interferon alpha-2b und alpha-2a | |
| Fentanyl | Iv Applikation bei Anästhesie [96] |
| Mycophenolate mofetil | [97] |

6.10 Tuberkulose

Deutschland ist ein Niedrig-Prävalenz Land für Tuberkulose. Die Tuberkulose ist hierzulande beinahe ausschließlich auf Risikogruppen (Tbc Kontaktpersonen, Immunsupprimierte, einschließlich HIV Patienten, in Ländern mit hoher Prävalenz geborene, drogenabhängige, obdachlose oder geriatrische Patienten) beschränkt. So wird der chronische Husten allenfalls in Ausnahmefällen auf Tuberkulose zurückzuführen sein. Selbst in Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz ist sie keine häufige Ursache des chronischen Hustens [98]. Dessen ungeachtet ist es sehr wichtig bei Risikopatienten an die Tuberkulose als Ursache des chronischen Hustens zu denken, da der Husten die Ausbreitung der Tuberkulose fördert. Risikopatienten mit Husten sollen gezielt auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht werden: (Alarmzeichen beim Husten, Kapitel 4).

Diagnostik: Die bei der Erstdiagnose des chronischen Hustens oder bei Alarmzeichen bei akutem Husten obligatorische Röntgenaufnahme der Thoraxorgane wird den ersten Hinweis auf einen Verdacht auf Tuberkulose liefern. Bezüglich der weiterführenden Diagnostik wird auf die ERS Standards verwiesen [99].

6.11 Somatisches Husten - Syndrom (früher psychogener oder habitueller Husten) und Husten Tic

Entsprechend Empfehlungen von Psychiatern sollte die Bezeichnung psychogener Husten durch die Bezeichnung *somatisches Husten-Syndrom* ersetzt werden, d.h. psychogene Belastung wird als Husten somatisiert. Ein somatisches Hustensyndrom liegt vor, wenn der Husten das Leben des Patienten erheblich beeinträchtigt, er misst dem Husten eine übertriebene Bedeutung bei, ist ängstlich und beschäftigt sich mit dem Husten überproportional. Die im Jahre 2014 etablierte amerikanische Expertengruppe (Chest Expert Panel) für die Erneuerung der in 2006 publizierten Husten Leitlinie [100] fand mittels einer systematischen Recherche der Literatur keine validierte Definition des psychogenen (habituellen) Hustens [101] und schlug vor den Terminus durch somatisches Husten-Syndrom zu ersetzen.

Tic ist ein repetitiv auftretendes unwillkürliches motorisches oder Vokalisationsphänomen bei Kindern (z.B. Blinzeln, Räuspern, Husten, Schreien). Ein Tic-Husten kann bei Kindern isoliert auftreten, ggf. auch in Rahmen eines Tourette Syndroms.

Diagnose des somatischen Hustensyndroms: Wenn nach Ausschöpfung des diagnostischen Algorithmus (Abb. 6.1) keine Ursache für den chronischen Husten gefunden wird muss ein chronisch idiopathischer Husten (CIC) differenzialdiagnostisch vom somatischen Husten Syndrom abgegrenzt werden. Dabei sind weder Charakteristika des Hustens (bellend, nächtlich etc.) noch die Diagnose von Depression und/oder Angststörung hilfreich, da chronischer lästiger Husten jeglicher Genese per se zur Depression führen kann. Eine psychiatrische Mitbeurteilung kann erforderlich sein.

Therapie: Psychiatrische Interventionen

Tab. 6.1: Weitere, seltenerer einen chronischen Husten auslösende Erkrankungen

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tumoren der Lunge und der Pleura • Rezidivierende kleine Lungenembolien • Herz-Kreislaufkrankungen und andere kardiale Ursachen für einen chronischen Husten • Systemerkrankungen mit Lungenbeteiligung • Aspiration • RADS (reactive airway's dysfunction syndrome) • Tracheo-Bronchomalazie • Seltene isolierte Erkrankungen des Tracheobronchialsystems • Tracheo-Bronchomegalie (M. Mounier - Kuhn) • Tracheobronchiale Amyloidose • Rezidivierende Polychondritis • Tracheobronchopathia osteoplastica • Juvenile laryngotracheale Papillomatose • Mukoviszidose (auch bei Erwachsenen) • Husten als Folge eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms |
|--|

Kapitel 6 (Chronischer Husten): Zusammenfassung und praktische Empfehlungen:

- *Die chronische (Raucher)Bronchitis ist eine Ausschlussdiagnose. Andere Ursachen des chronischen Hustens müssen vor Stellung der Diagnose „chronische Bronchitis“ ausgeschlossen werden. Bei Nichtrauchern ist die Diagnose nur dann zu stellen, wenn eine Exposition mit Schadstoffen (zum Beispiel am Arbeitsplatz) vorliegt.*
- *Die häufigsten Erkrankungen, die sich mit einem chronischen (über mindesten acht Wochen anhaltenden) Husten präsentieren, können durch eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und eine Lungenfunktionsprüfung, die stets bei der Erstuntersuchung dieser Patienten durchgeführt werden sollen, abgeklärt werden. Hierzu gehören*

COPD, Asthma, Lungentumoren, Tuberkulose, Aspiration, Lungenparenchymerkrankungen und Andere.

- *Vor der weiteren Diagnostik ist ggf. eine ACE Hemmertherapie probatorisch zu ersetzen.*
- *Wenn die Röntgen- und Lungenfunktionsdiagnostik nicht richtungsweisend sind, sollte an einem chronischen Husten getriggert durch eine Erkrankung im Bereich der oberen Atemwege, einen gastroösophagealen Reflux und an Husten als Asthmaäquivalent gedacht werden.*
- *Bei dem weiteren diagnostischen Vorgehen ist an seltene Erkrankungen des Tracheobronchialsystems (einschließlich Bronchiektasie), an Medikamente, die Husten auslösen können und an Herzerkrankungen mit Lungenstauung, an Pertussis, Tuberkulose und an Frühstadien diffuser Lungenparenchymerkrankungen zu denken.*
- *Die weiterführende Diagnostik umfasst meist eine multislice Computertomographie der Thorakalorgane einschließlich 1 mm Rekonstruktionen und ggf. eine Bronchoskopie.*
- *Wenn der chronische Husten bei Patienten mit Reflux, Asthma oder Sinusitis auf die entsprechende Therapie nicht anspricht, liegt ein chronisch refraktärer Husten (CRC) vor. Häufig betroffen sind Frauen im mittleren Lebensalter. Ursache ist die Steigerung der Sensitivität des Hustenreflexes, die zum Husten führt.*
- *Bei einigen Patienten mit chronischem Husten findet sich keine Ursache und kein Trigger. Diese Patienten leiden an chronischen idiopathischen Husten (CIC).*

Literatur

1. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61: i1-i24
2. Hilton E, Marsden P, Thurston A et al. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respiratory Medicine*; 109: 701-707
3. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough* 2013; 9: 14
4. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1103-1106
5. Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 27-44
6. Yu L, Xu X, Lv H et al. Advances in upper airway cough syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 223-228
7. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung* 2010; 188 Suppl 1: S87-90
8. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647
9. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: A randomized controlled trial. *Chest* 2016; 149: 639-648
10. Vertigan A, Bone S, Gibson P. Development and validation of the Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire. *Cough* 2014; 10: 1

11. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 159-162
12. Krouse JH, Altman KW. Rhinogenic laryngitis, cough, and the unified airway. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 111-121, ix-x
13. Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*; 6: 189-194
14. Fuchs HF, Muller DT, Berlth F et al. Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring-correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2018, DOI: 10.1093/dote/doy018
15. Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B et al. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: Restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope* 2013; 123: 980-984
16. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014; 6: S699-707
17. Birring SS. The search for the hypersensitivity in chronic cough. *European Respiratory Journal* 2017; 49
18. Birring SS, Passant C, Patel RB et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 199-201
19. Gurgel RK, Brookes JT, Weinberger MM et al. Chronic cough and tonsillar hypertrophy: a case series. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1147-1149
20. Dicipinigaitis PV, Kantar A, Enilari O et al. Prevalence of Arnold Nerve Reflex in Adults and Children With Chronic Cough. *Chest* 2018; 153: 675-679
21. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. *Asthma Res Pract* 2015; 1: 9
22. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG et al. The relationship between chronic cough and paradoxical vocal fold movement: a review of the literature. *J Voice* 2006; 20: 466-480
23. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. *Respirology* 2013; 18: 948-956
24. Abouzgheib W, Pratter MR, Bartter T. Cough and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 44-48
25. Buhl R, Bals R, Baur X et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017; 71: e2
26. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647
27. Berg P, Wehrli R, Medici TC. Asthmahusten. Das monosymptomatische Bronchialasthma in Form von chronischem Husten. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1730-1731
28. Kardos P, Gebhardt T. Chronisch persistierender Husten (CPH) in der Praxis: Diagnostik und Therapie bei 329 Patienten in 2 Jahren. *Pneumologie* 1996; 50: 437-441

29. McGarvey LP HL, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol [see comments]. *Thorax* 1998; 53: 738-743
30. Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991; 66: 278-282, 285
31. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-637
32. Frans A, Van Den Eeckhaut J. Cough As The Sole Manifestation Of airway hyperreactivity. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 680-682
33. Johnson D, Osborn LM. Cough Variant Asthma: A Review Of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90
34. Poe RH, Harder RV, Israel RH et al. Chronic Persistent Cough. Experience In Diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723-728
35. Nowak D, Heinrich J, Jorres R et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996; 9: 2541-2552
36. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; 41: 283-289
37. Diczpinigaitis P. Zafirlukast in cough-variant Asthma. *J Asthma* 2002; 39: 291-297
38. Song WJ, Kim HJ, Shim JS et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 701-709
39. Lai K, Chen R, Peng W et al. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 66-71
40. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010; 188 Suppl 1: S13-17
41. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 413-417
42. Groneberg-Kloft B, Feleszko W, Dinh QT et al. Analysis and evaluation of environmental tobacco smoke exposure as a risk factor for chronic cough. *Cough* 2007; 3: 6
43. Nelson S, Summer WR, Mason CM. The role of the inflammatory response in chronic bronchitis: therapeutic implications. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 24-31
44. Storms WW, Miller JE. Daily use of guaifenesin (Mucinex) in a patient with chronic bronchitis and pathologic mucus hypersecretion: A case report. *Respir Med Case Rep* 2018; 23: 156-157
45. Diczpinigaitis PV. Effect of tobacco and electronic cigarette use on cough reflex sensitivity. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 45-48
46. Sitkauskiene B, Stravinskaite K, Sakalauskas R et al. Changes in cough reflex sensitivity after cessation and resumption of cigarette smoking. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 240-243
47. Krzyzanowski M, Robbins DR, Lebowitz MD. Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 666-673

48. Deslee G, Burgel PR, Escamilla R et al. Impact of current cough on health-related quality of life in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2091-2097
49. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975-982
50. Koo HK, Park SW, Park JW et al. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1793-1801
51. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2018; 72: 253-308
52. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50
53. Behr J, Günther A, Bonella F et al. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie* 2017; 71: 460-474
54. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 376-394
55. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188
56. Biring SS, Kavanagh JE, Irwin RS et al. Treatment of Interstitial Lung Disease associated cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018, DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.038
57. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010; 139: 754-762
58. Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J et al. Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut* 2017; 66: 2057-2062
59. Hollenz M, Stolte M, Labenz J. [Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in general practice]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1007-1012
60. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 71-91
61. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 150: 1341-1360
62. Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. S2k Leitlinie: Gastroesophageale Refluxkrankheit unter der Federführung der DGVS. AWMF register no. 021-013. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1299-1346
63. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis PV. A Causal Relationship Between Cough and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) has been Established: A Pro/Con Debate. *Lung* 2014; 192: 39-46
64. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010; 59: 714-721
65. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic Persistent Cough And Gastro-oesophageal Reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483
66. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294-1300

67. Muller-Lissner S, Fibbe C, Frieling T et al. [Topic complex II: Diagnosis]. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 168-175
68. Kahrilas P, Yadlapati R, Roman S. Emerging dilemmas in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *F1000Res* 2017; 6: 1748
69. Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B et al. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: Restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope* 2013; 123: 980-984
70. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC et al. Symptom reports are not reliable during ambulatory reflux monitoring. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1826-1832
71. Triggs JR, Kahrilas PJ. Editorial: symptom association probability during reflux testing—what is the gain? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018; 47: 1317-1318
72. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 868-874
73. Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA et al. A New Technique for Measurement of Pharyngeal pH: Normal Values and Discriminating pH Threshold. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009; 13: 1422-1429
74. Irwin RS, Madison JM. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastroesophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 261-266
75. Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 567-571
76. Fathi H, Moon T, Donaldson J et al. Cough in adult cystic fibrosis: diagnosis and response to fundoplication. *Cough* 2009; 5: 1
77. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002; 121: 1132-1140
78. Anvari M. Endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2008; 371: 965-966
79. Catania RA, Kavac SM, Roth JS et al. Laparoscopic Nissen fundoplication effectively relieves symptoms in patients with laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1579-1587
80. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E et al. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc* 2006; 20: 1824-1830
81. Brouwer R, Kiroff GK. Improvement of respiratory symptoms following laparoscopic Nissen fundoplication. *ANZ J Surg* 2003; 73: 189-193
82. FARUQI S, Sedman P, Jackson W et al. Fundoplication in chronic intractable cough. *Cough* 2012; 8: 3
83. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1753-1773
84. Fuchs KH, Musial F, Ulbricht F et al. Foregut symptoms, somatoform tendencies, and the selection of patients for antireflux surgery. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-10
85. Brown SR, Gyawali CP, Melman L et al. Clinical outcomes of atypical extra-esophageal reflux symptoms following laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25: 3852-3858

86. Ratnasingam D, Irvine T, Thompson SK et al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011; 35: 342-348
87. Silva AP, Tercioti-Junior V, Lopes LR et al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 92-95
88. Drews G, Rudolph F, Martinenko O et al. Einfluss der laparoskopischen Fundoplikation auf den mit gastroösophagealem Reflux assoziierten Husten. *Zentralbl Chir* 2016; 141: 545-551
89. Mainie I, Tutuian R, Shay S et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402
90. Agrawal A, Roberts J, Sharma N et al. Symptoms with acid and nonacid reflux may be produced by different mechanisms. *Dis Esophagus* 2009; 22: 467-470
91. Israili ZH, Hall WD. Cough And Angioneurotic Edema Associated With angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology [see comments]. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242
92. Vukadinovic D, Vukadinovic AN, Lavall D et al. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2018, DOI: 10.1002/cpt.1018
93. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6: 472-478
94. Baraniuk JN, Jamieson MJ. Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 8
95. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 75S-79S
96. El Baissari MC, Taha SK, Siddik-Sayyid SM. Fentanyl-induced cough--pathophysiology and prevention. *Middle East J Anaesthesiol* 2014; 22: 449-456
97. Elli A, Aroldi A, Montagnino GIUS et al. Mycophenolate mofetil and cough. *TRANSPLANTATION-BALTIMORE-* 1998; 66: 409-409
98. Field SK, Escalante P, Fisher DA et al. Cough Due to TB and Other Chronic Infections: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 153: 467-497
99. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klintz S et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *European Respiratory Journal* 2018; 51
100. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1S-23S
101. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015; 148: 24-31

Kapitel 7

Chronischer idiopathischer Husten (CIC) (chronic idiopathic cough) und chronischer refraktärer Husten (CRC)

Bei 0% bis 46% [1] aller Patienten mit chronischem Husten blieb in den durchgeführten Studien - ungeachtet der Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten - die Ursache des Hustens unklar.

Ältere Leitlinien, einschließlich den Vorläufer dieser Leitlinie [2] haben den Husten ohne evidente (radiologische und lungenfunktionsanalytische) Ursache im Wesentlichen auf folgende Erkrankungen zurückgeführt:

- Husten als Folge einer Erkrankung im Bereich der oberen Atemwege (Rhinosinusitis, Pharyngo-Laryngitis)
- Asthma mit bronchialer Hyperreagibilität, aber ohne manifeste Obstruktion („Husten als Asthmaäquivalent“)
- gastroösophagealer Reflux mit oder ohne Refluxösophagitis oder Refluxkrankheit
- Einnahme von ACE Hemmern (seltener: andere Medikamente)

Diese kausale Zuordnung setzt voraus, dass der Patient auf eine entsprechende Therapie anspricht. Das Ansprechen zum Beispiel des Reflux bedingten Hustens wurde in einer Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien geprüft [3]. Die medikamentöse Refluxbehandlung (in den meisten Studien Protonen Pumpen Inhibitoren, PPI) war nicht wirksamer als Plazebo. Allerdings wurde die Diagnose des Refluxes in diesen Studien ohne objektive Untersuchungen (Endoskopie, Impedanz pH – Metrie, Manometrie, s. Kapitel 6.8) nur aufgrund der anamnestischen Angabe von Sodbrennen und/oder Aufstoßen gestellt. Die Sensitivität und Spezifität für „Sodbrennen“ gegenüber pH-metrisch nachgewiesenem Reflux ist gering [4].

Die streng kausale Zuordnung von Reflux, Asthma, Erkrankungen der oberen Atemwege oder die Einnahme von ACE Hemmer zum Husten lässt zudem die Frage offen, weshalb nur ein kleiner Anteil dieser Patienten an chronischem Husten leidet [5]. Eine attraktive Hypothese für die Erklärung ist, dass im Vergleich zu Normalpersonen die Sensitivität des Hustenreflexes (s. Kapitel 2 und 3) - peripher und/oder zentral - bei diesen Personen erhöht ist. Husten wird bei erhöhter Sensitivität bereits auf niedrigschwellige thermische, chemische oder mechanische Reize ausgelöst. So husten diese Patienten bereits beim physiologischen Reflux oder bei einer leichten Luftverunreinigung. Husten kann im Provokationstest bei überempfindlichem Hustenreflex bereits bei Inhalation einer Konzentration von 1 – 10 $\mu\text{mol/ml}$ Capsaicin ausgelöst werden, während Normalpersonen eine Konzentration bis zu 500 $\mu\text{mol/ml}$ vertragen. Die häufigsten anamnestisch angegebenen unterschweligen Reize bei CIC sind: Einatmen von Rauch, Telefonieren – längeres Sprechen, kalte Luft, trockene Luft, Parfümgeruch [6].

Die meisten pneumologischen und einige nicht-pneumologische Erkrankungen - wenn sie mit akutem oder chronischem Husten einhergehen - erhöhen vorübergehend oder chronisch die Sensitivität des Hustenreflexes. Sie klingt bei Erkältung spontan - in der Regel nach 14 Tagen - ab; bzw. nach Absetzen der ACE Hemmer Medikation oder

wenn die Asthmakontrolle erreicht wurde, die Entzündung der oberen Atemwege ausgeheilt ist oder der Reflux sich normalisiert hat.

7.1 Chronisch refraktärer Husten (CRC): Wenn die gezielte Therapie das zugrunde gelegte Grundleiden (Erkrankung der oberen Atemwege, Asthma, gastroösophageale Refluxkrankheit mit Sodbrennen und Aufstoßen) bessert, aber der Husten persistiert, handelt es sich um einen chronisch *refraktären* Husten. Hierbei kann es sich auch um einen Husten durch mehrfache Trigger handeln, dem mehrere Erkrankungen (z. B. chr. Sinusitis und Reflux) zugrunde liegen. Selbst wenn alle diagnostizierten Erkrankungen entsprechend behandelt werden persistiert der chronisch refraktäre Husten.

7.2 Chronisch idiopathischer Husten (CIC): Wenn nach Ausschöpfung der Diagnostik (Abb. 8.3) keine Ursache für den chronischen Husten gefunden wurde. Diese Patienten leiden definitionsgemäß an einer Erhöhung der Sensitivität des Hustenreflexes – deren Ursache unbekannt ist.

Die Mehrzahl der Patienten mit CRC und CIC sind Frauen (kurz nach der Menopause) – das Verhältnis Frauen: Männer beträgt 2:1. Oft geben die Patientinnen eine jahrelang zurückliegende Erkältung als Beginn an. Im Vergleich zu Patienten mit einer etablierten Ursache des chronischen Hustens, die auf eine entsprechende Therapie ansprechen, ist die Dauer der Beschwerden bei den CIC Patienten signifikant länger, die Fraktion exhalierter Stickstoffoxids (FeNO) niedriger und die Capsaicin Sensitivität höher. Histologisch fand sich in einer Studie eine Basalmembranverdickung aber keine vermehrte Mucus Produktion oder Entzündung [7]. (Tab. 7.1)

Die durch afferente Hypersensitivität des Hustenreflexes bedingten CIC und CRC können als Neuropathie des Hustenreflexes, ähnlich der Neuropathie des Schmerzreflexes betrachtet werden [8,9]. Die Neuropathie kann entzündlich, Infekt bedingt oder allergisch hervorgerufen werden. Oft sind die Afferenzen aus den oberen Atemwegen, besonders aus dem Larynx betroffen [10].

Anmerkungen zur Diagnostik: Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Der diagnostische Algorithmus „Chronischer Husten“, (Abb. 8.3) soll abgearbeitet werden, bevor man die Diagnose CIC stellt. Bei CRC soll zusätzlich eine Therapie ohne Erfolg durchgeführt worden sein, die den erhobenen Diagnosen (z.B. Reflux) entspricht. Die Erhöhung der Sensitivität des Hustenreflexes bei CIC und CRC ist eine rein klinische Diagnose. Die Testung z.B. mit Capsaicin oder Zitronensäure ist wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten. [11]

Anmerkungen zur Therapie: Nur eine symptomatische Therapie kommt in Betracht. Bei einigen Patienten hilft die Inhalation von Lokalanästhetika oder Morphin in niedrigdosierter retardierter Form, beides als Heilversuch. (Kapitel 9). Eine medikamentöse Behandlung mit Gabapentin, Pregabalin oder Amitriptylin – ebenfalls als „Heilversuch“ kann erfolgreich sein [12-14]. Erfahrene Logopäden erreichen mit ihren Behandlungsmethoden ebenfalls eine Linderung des Hustens [15,16]. Es befinden sich mehrere Medikamente in der Entwicklung, zum Beispiel P2X3 Rezeptorenblocker in Phase 3 Studien. (s. Kapitel 2)

Tab. 7.1 chronisch idiopathischer Husten

| Charakteristikum | Klinik | Anmerkungen |
|---|---|--|
| Alter | >40 Jahre | Frauen nach der Menopause |
| Verhältnis Frauen zu Männern | 2:1 | Nichtraucher |
| Dauer der Beschwerden | Mehrere Jahre | |
| Symptome | Trockener Reizhusten Verschleimungsgefühl Laryngo-pharyngeale Symptome möglich | Kein Auswurf Räusperzwang, Globus |
| Zeitliche Zuordnung der Symptome | Husten nur tagsüber | Bei aufgeprofter Erkältung auch nachts |
| Lungenfunktion | normal | Bronchiale Hyperreagibilität möglich, kein Ansprechen auf Asthmatherapie |
| Sodbrennen | nein | (seltener als 1x/Woche) |
| Nasatmung | frei | |
| Auslöser des Hustens [6] | -Temperaturveränderung (aus der Kälte in die Wärme) -Telefonieren, längeres - Sprechen -Lachen -Parfümgeruch -Nahrungsaufnahme -Hinlegen | Auch gewöhnliche inhalative Reize z.B. Staub, Rauch, Dämpfe können Auslöser sein |

Kapitel CIC und CRC Zusammenfassung:

- *Wenn die Röntgen- und die Lungenfunktionsdiagnostik nicht richtungsweisend sind, sollte an Triggerung des Hustens durch eine Erkrankung im Bereich der oberen Atemwege, durch gastroösophagealen Reflux, oder an Husten als Asthmaäquivalent gedacht werden. Vor der weiteren Diagnostik ist eine ggf. laufende Therapie mit einem ACE -Hemmer probatorisch zu ersetzen.*
- *Die Ursache für den CIC und den CRC ist eine Steigerung der Sensitivität des Hustenreflexes, die bei unterschwelligen Reizen zum Husten führt.*

Praktische Empfehlungen

1. *Mit der Ausnahme von Patienten, die einen ACE - Hemmer einnehmen (der dann ersetzt werden sollte) sind beim chronischen Husten gleich bei der ersten Vorstellung des Patienten eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und eine Lungenfunktionsprüfung indiziert.*

2. *Falls diese Untersuchungen nicht diagnostisch hinweisend sind, ist an eine Triggerung des Hustens durch Asthma (Husten als Asthmaäquivalent), an eine eosinophile Bronchitis oder eine Affektion der oberen Atemwege und an gastroösophagealen Reflux zu denken.*
3. *Die Abklärung soll nach dem Algorithmus chr. Husten (Abb. 8.3) erfolgen*
4. *Jeder Patient mit letztlich ungeklärt gebliebenem Husten sollte bronchoskopiert werden*

Literatur

1. Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 27-44
2. Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie* 2010; 64: 701-711
3. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016, DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
4. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 289-301
5. Kardos P. [Chronic Idiopathic Cough]. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 197-200
6. Hilton E, Marsden P, Thurston A et al. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respiratory Medicine*; 2015; 109: 701-707
7. Macedo P, Zhang Q, Saito J et al. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough. *Respir Med* 2017; 127: 40-44
8. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *The Lancet* 2013; 1: 414-422
9. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014; 6: S699-707
10. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. *Respirology* 2013; 18: 948-956
11. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1103-1106
12. Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015, DOI:
13. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012, DOI:
14. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: A randomized controlled trial. *Chest* 2016; 149: 639-648
15. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG et al. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised, single blind, placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006, DOI: thx
16. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 159-162

Kapitel 8

Diagnostik des Hustens

Husten ist ein gemeinsames Symptom einer Vielzahl von Erkrankungen mit unterschiedlicher Diagnostik und Therapie. In diesem Kapitel soll auf die allgemeinen Prinzipien der Stufendiagnostik, die in Flussdiagrammen zusammengefasst sind, eingegangen werden. Zusätzliche konkrete diagnostische Maßnahmen sind bei den einzelnen Krankheitsbildern aufgeführt. Zweck der Stufendiagnostik ist die möglichst rationelle und rasche Abklärung der Ursache des Hustens, um eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Wegen der Häufigkeit des Symptoms Husten kann in einem ersten Schritt der Diagnostik anhand des anamnestisch leicht zu erhebenden Merkmals eine Einteilung in akuten, subakuten und chronischen Husten (Definitionen s. Kapitel 4) erfolgen, wobei eine klare Trennung nicht immer möglich ist. Analog wurden 3 diagnostische Algorithmen für den akuten (Abb. 8.1.), den subakuten (Abb. 8.2) und den chronischen (Abb. 8.3) Husten entwickelt, für die es eine, wenn auch geringe Evidenz gibt [1].

Die Algorithmen dienen der systematischen Abklärung der dem Husten zugrunde liegenden Ursachen. Falls eine durch die Anamnese begründete Verdachtsdiagnose gestellt wird, kann eine Abweichung vom Algorithmus sinnvoll sein. Häufige und oft kostspielige Fehler treten in der Diagnostik jedoch bei unbegründetem Abweichen von der im Algorithmus vorgegebenen Reihenfolge der diagnostischen Maßnahmen auf.

Nach Anwendung eines Algorithmus kann in einigen Fällen nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden und darauf basierend ein Therapieversuch begonnen werden. Anhand des Therapieerfolgs kann in diesen Fällen die endgültige Diagnose festgelegt werden. Bei erfolglosem Therapieversuch ist eine Überprüfung möglicher Fehler in Diagnostik und Therapie, der Therapietreue des Patienten und ggf. die Fortsetzung der Diagnostik im nächsten Schritt des Algorithmus erforderlich. Auch bei ambulant betreuten immunsupprimierten Patienten können diese Algorithmen angewandt werden [2].

8.1 Akuter Husten

Werden bei akutem Husten die in Abb. angegebenen Alarmzeichen wie z. B. Hämoptysen anamnestisch angegeben, so ist unverzüglich eine oft stationär durchzuführende Abklärung der Ursachen und eine sich daraus ergebende kausale Therapie erforderlich.

Häufigste Ursachen von akutem Husten sind Infekte der Atemwege, in erster Linie Virusinfekte, gefolgt von Exazerbationen bei Asthma und COPD sowie Pneumonien. Der Husten infolge eines akuten Virusinfektes kann nach Abklingen des Infektes bis zu 8 Wochen (subakuter Husten) oder auch länger (chronischer Husten) persistieren, falls eine Infekt-induzierte bronchiale Hyperreagibilität auftritt oder die Entzündung der Bronchialschleimhaut fortbesteht.

Die Diagnose eines Infekt - bedingten akuten Hustens erfordert in der Regel nur die Erhebung der Anamnese unter Einschluss der Berufsanamnese und etwaiger Umweltbelastungen [3] sowie eine körperliche Untersuchung zum Ausschluss anderer Ursachen wie Pneumonie, akuter Linksherzinsuffizienz oder inhalativer Intoxikationen.

Eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane, Laboruntersuchungen unter Einschluss mikrobiologischer und serologischer Untersuchungen sind in der Regel bei einem akuten Infekt bei ansonsten gesunden Patienten nicht erforderlich.

Auf einen möglichen bakteriellen Infekt weist gelb/grün gefärbter Auswurf hin. In den meisten Fällen ist die Differenzierung zwischen einem viralen und einem bakteriellen Infekt auf Basis klinischer Merkmale jedoch nicht sicher möglich. Eine akute Infektion der Atemwege eines ansonsten gesunden Patienten stellt selbst bei einer bakteriellen Infektion keine absolute Indikation für eine antibiotische Therapie dar [4] [5].

Nur Patienten mit eitrigem (gelb-grün) gefärbtem Auswurf und chronischer Grundkrankheit (COPD, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Immuninkompetenz, bei Malignomen usw.) und/oder in hohem Alter können von einer antibiotischen Therapie profitieren. (Eine länger als zwei Wochen anhaltende Symptomatik mit Leukozytose, CRP-Erhöhung und gelb oder grün gefärbtem Sputum kann ebenfalls auf einen bakteriellen Infekt hinweisen, der antibiotisch behandelt werden kann).

Zur Abschätzung der Hustenintensität können validierte Fragebögen eingesetzt werden [6]. Bei akutem Husten infolge einer Infektion der oberen Atemwege konnte die Hustenfrequenz objektiv mit dem Leicester Husten Monitor in Ergänzung zu visuellen Analogskalen und dem Leicester Fragebogen für den akuten Husten erfasst und mit der Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus korreliert werden [7]. Derartige Messtechniken erscheinen zum Management des akuten Hustens im Alltag derzeit entbehrlich.

8.2 Subakuter Husten

Der Algorithmus zur Abklärung des subakuten Hustens (Abb. 8.2) ist Grundlage der Diagnostik für Patienten, die >2-8 Wochen lang husten. Auch bei Diesen ist vorrangig nach den Alarmzeichen für eine bedrohliche Situation, ähnlich wie beim akuten Husten zu fahnden [1]. Hauptursachen des subakuten Hustens sind der postinfektiöse Husten und Exazerbationen von Grundkrankheiten wie Asthma, COPD oder dem „upper airways cough syndrome“ mit Rhinosinusitis, Pharyngitis und Laryngitis. Nach der initialen Abklärung durch Erhebung der Anamnese und eine körperliche Untersuchung ist eine Verlaufskontrolle nach 4-6 Wochen zu empfehlen, um sicherzustellen, dass der Husten abgeklungen ist.

8.3 Chronischer Husten

Die Abklärung des chronischen Hustens soll, nach dem in Abb. 8.3 dargestellten Algorithmus erfolgen. Häufig gibt die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane bei der Abklärung von Husten Hinweise auf die weiterführende gezielte Diagnostik (z.B. Pneumonie, diffuse Lungenparenchymerkrankungen). Finden sich nach Erhebung der Anamnese und dem körperlichen Untersuchungsbefund Hinweise auf eine kardiale oder neurologische Ursache des Hustens, ist eine weitere gezielte Diagnostik einzuleiten (Box 3, ggf. auch ein Langzeit EKG).

Bei Patienten mit chronischem Husten letztlich ungeklärter Ursache soll nach Abarbeiten des Algorithmus eine Bronchoskopie durchgeführt werden.

Bei einem ansonsten unauffälligen klinischen Bild sollten Husten erzeugende Medikamente wie ACE-Hemmer und Sitagliptin [8] abgesetzt werden. Bei ACE-Hemmern ist der Auslassversuch von 3 Wochen vor weiteren Maßnahmen empfehlenswert, um die Effekte der Karenz mit hinreichender Validität beurteilen zu können.

Patienten mit Symptomen einer Rhinosinusitis sollten nach einer Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane Hals-nasen-ohrenärztlich abgeklärt werden. Für die Diagnostik der Rhinosinusitis soll eine Nasenendoskopie durchgeführt werden, im Einzelfall ergänzt durch eine Computertomographie oder digitale Volumetomographie. Zur Diagnostik einer Pharyngitis oder Laryngitis gehört eine Pharyngo-Laryngoskopie, die in Einzelfällen durch eine videostroboskopische Untersuchung ergänzt werden soll.

Husten kann im Rahmen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit Symptomen wie Sodbrennen und Aufstoßen auftreten. Letztere ist dann adäquat z. B. mit Protonenpumpeninhibitoren zu behandeln. Eine Probetherapie einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit ausschließlich extraösophagealer Symptomatik (Husten ohne Aufstoßen und/oder Sodbrennen) mit Protonenpumpeninhibitoren soll hingegen nicht durchgeführt werden [9]. Bei unklarer Hustenursache und Verdacht auf Reflux getriggerten Husten sollte eine zielgerichtete ausführliche gastroenterologische Diagnostik (Endoskopie, Impedanz pH-Metrie, Ösophagusmanometrie (s. Kapitel 6.8 chronischer Husten) vor Einleitung einer Refluxtherapie erfolgen.

Patienten mit den klinischen Zeichen einer Lungenstauung, Herzrhythmusstörungen, auffälligen Herzgeräuschen sind neben einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen einer gezielten kardiologischen Diagnostik zuzuführen.

Patienten mit neurologischen Störungen (z.B. bulbäre Sprache, Paresen, Parkinson-Symptomatik) können infolge rezidivierender Aspirationen husten und sollten neben einer Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane neurologisch abgeklärt werden.

Zur Diagnostik von vermuteten Bronchiektasen als Ursache des chronischen Hustens soll eine multislice Computertomographie der Thoraxorgane nativ mit 1 mm-Rekonstruktionen eingesetzt werden.

Die Lungenfunktionsprüfung ermöglicht die Abgrenzung von Husten verursachenden Erkrankungen, die mit einer restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörung einhergehen. Am häufigsten handelt es sich um ein Asthma oder eine COPD. Eine eosinophile Bronchitis ohne bronchiale Hyperreagibilität als Hustenursache entgeht der Diagnostik mittels Lungenfunktionsanalyse. Hier ist die Eosinophilie im Sputum hinweisend, eventuell auch ein erhöhter FeNO-Wert.

Bei einer restriktiven Ventilationsstörung ist an eine Erkrankung der Thoraxwand oder an neuromuskuläre Erkrankungen zu denken. Bei zusätzlich eingeschränktem CO-Transfer kommt eine diffuse Lungenparenchymkrankung in Betracht.

Sind weder Röntgenbild noch Lungenfunktionsbefund richtungsweisend, kann bei Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität, z. B. mittels Metacholin-Provokation der

Husten als Asthmaäquivalent angesehen und mit ICS behandelt werden (Abb. 8.3 Box 8). Erhöhte FeNO- Werte unterstützen diese Diagnose.

Bei Rauchern und schadstoffexponierten Patienten mit chronischem Husten kann die Ursache eine chronische Bronchitis im Sinne der WHO- Definition sein. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Raucher seltener über chronischen Husten klagen als Nichtraucher [10]. Bei Rauchern mit unauffälligem Röntgenbild und normaler Lungenfunktion ist jedoch das Rauchen die wahrscheinlichste Ursache des Hustens. Daher ist eine Karenz vor weiteren diagnostischen Schritten empfehlenswert. Tritt keine Besserung innerhalb von vier bis acht Wochen ein, ist eine dem Algorithmus folgende weiterführende Diagnostik indiziert (Abb. 8.3).

Bei persistierendem Husten nach vollständig abgearbeitetem Algorithmus unter Einschluss der oben angegebenen gastroenterologischen Diagnostik ist an eine beginnende, noch wenig ausgeprägte diffuse Lungenparenchymerkrankung, an einen CIC (chronisch idiopathischen Husten) infolge Hypersensitivität des Hustenreflexes, insbesondere bei Frauen, (Abb. 8.3 Box 13), an das allerdings selten auftretende somatische Hustensyndrom oder auch an Fehler in der Diagnostik und/oder Therapie zu denken.

Zu den häufigen Fehlern gehören eine unzureichende Diagnostik von Störungen im Bereich der oberen Atemwege, eine unvollständige Refluxdiagnostik, das Übersehen einer Linksherzinsuffizienz, der Verzicht auf eine bronchiale Provokation mit Metacholin oder auf eine bronchoskopische Abklärung. Außerdem können fehlende Behandlungen der dem Husten zugrunde liegenden Erkrankungen oder eine zu kurze Behandlungsdauer (Rhinitis, Nasenpolypen) Ursache einer erfolglosen Abklärung der Ursachen des Hustens sein.

8.4 Ambulante oder stationäre Diagnostik

Im Regelfall können alle aufgeführten Untersuchungsmethoden zur Abklärung von Husten ambulant durchgeführt werden. Die Notwendigkeit einer stationären Untersuchung ist vom Zustand des Patienten, seinen Komorbiditäten und der dem Husten zugrunde liegenden Erkrankung abhängig. Insbesondere bei den in Abb. 8.1 und 8.2 genannten Alarmzeichen ist häufig eine rasche Abklärung unter stationären Bedingungen sinnvoll.

8.5 Nebenwirkungen und Komplikationen bei der Abklärung von Husten

Im Allgemeinen sind die in der Diagnostik des Hustens eingesetzten Untersuchungsmethoden risikoarm. Bei der unspezifischen inhalativen Provokation kann eine schwere Obstruktion, bei der 24h-pH-Metrie können Übelkeit, Erbrechen und Aspiration, bei der Bronchoskopie in seltenen Fällen Hypoxie, Blutung, eine Infektion oder ein Pneumothorax, letzterer allerdings nur nach einer transbronchialen Biopsie, auftreten. Das größte Risiko der Diagnostik liegt im Übersehen schwerwiegender Erkrankungen wie Lungenembolie, Lungenkarzinom und Tuberkulose. Die in der Leitlinie empfohlene Stufendiagnostik ermöglicht den rechtzeitigen (nicht zu frühen und nicht zu späten) Einsatz invasiver Untersuchungsmethoden und optimiert damit das Nutzen/Risiko-Verhältnis. Die Einhaltung der Reihenfolge der genannten

Untersuchungen nach den zur Anwendung kommenden Algorithmen trägt außerdem zur Kostenreduktion bei.

Abb. 8.1 Diagnostischer Algorithmus: Akuter Husten

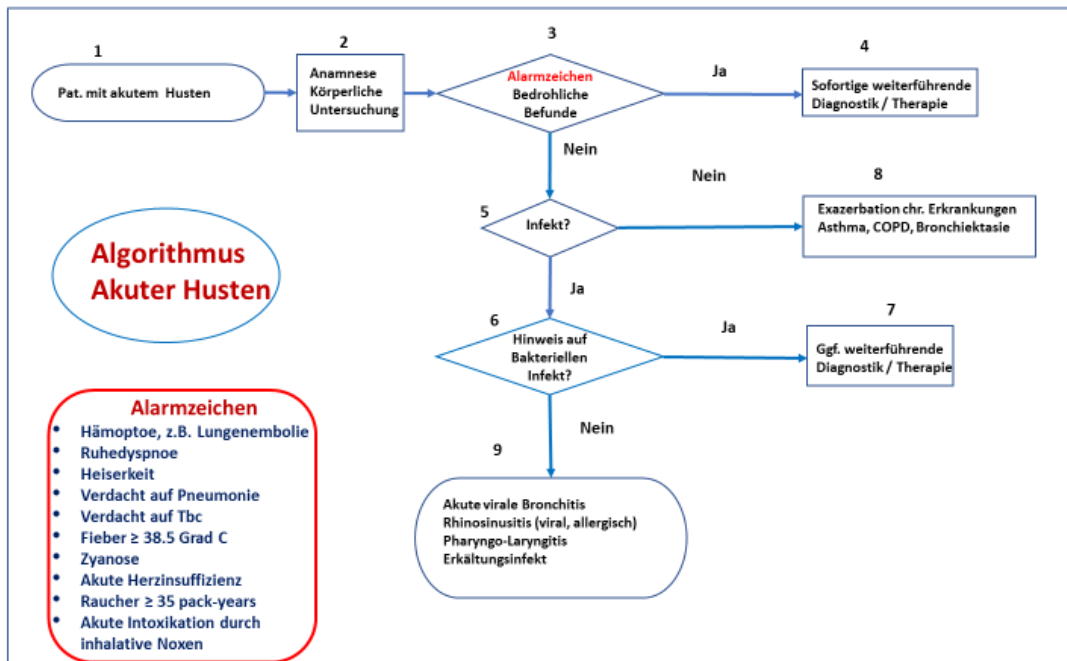


Abb. 8.2 Diagnostischer Algorithmus: Subakuter Husten

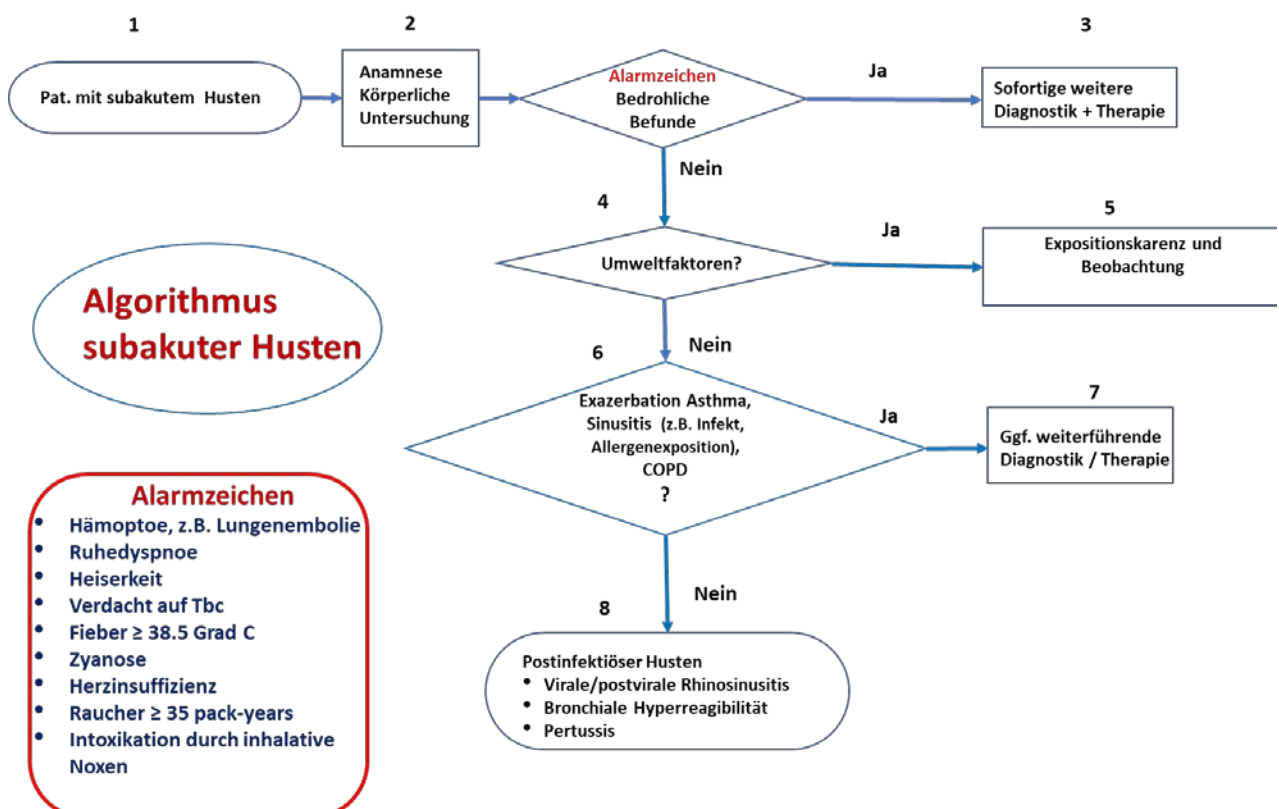
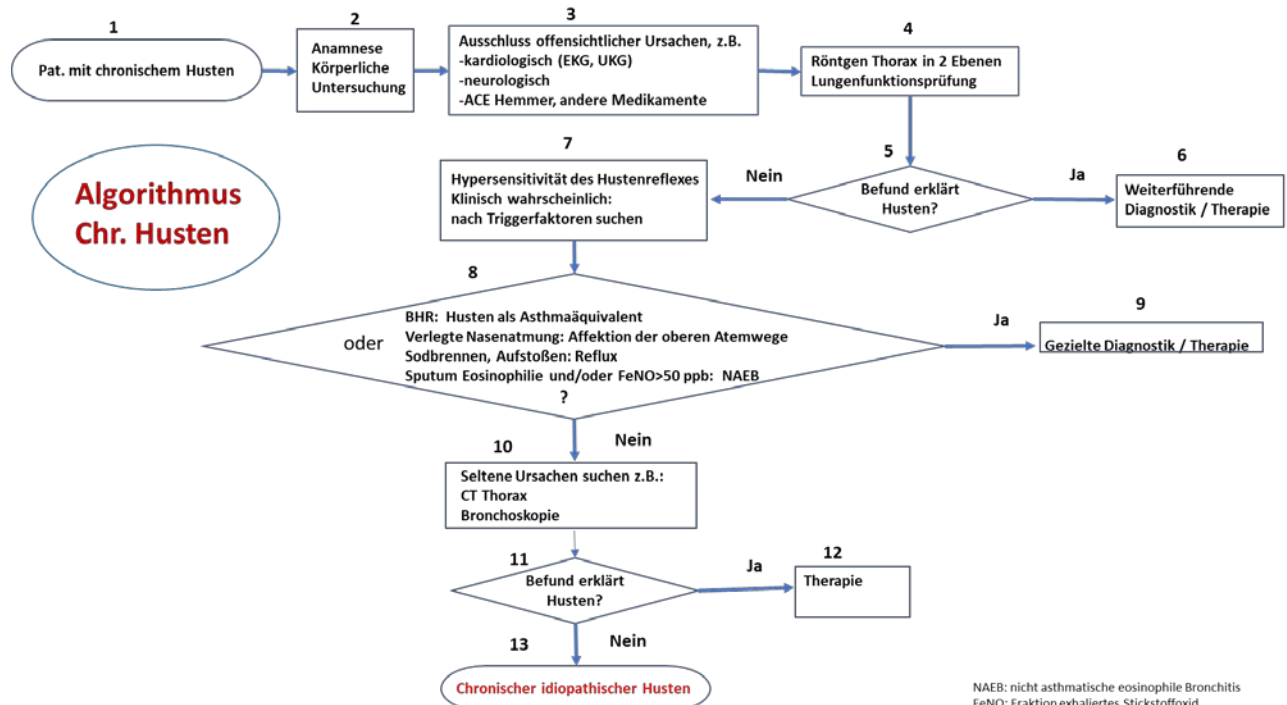


Abb. 8.3 Diagnostischer Algorithmus: Chronischer Husten



Literatur

1. Irwin RS, French CL, Chang AB et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 153: 196-209
2. Rosen MJ, Ireland B, Narasimhan M et al. Cough in Ambulatory Immunocompromised Adults: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2017; 152: 1038-1042
3. Zanasi A, Morselli-Labate AM, Mazzolini M et al. XII AIST 2018 Conference: "The thousand faces of cough: clinical and therapeutic updates". *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2018; 13: 17
4. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for acute bronchitis. *BMJ* 2001; 322: 939-940
5. Butler CC, Hood K, Verheij T et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009; 338: b2242
6. Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC et al. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2015; 147: 804-814
7. Lee KK, Matos S, Evans DH et al. A Longitudinal Assessment of Acute Cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, DOI:
8. Baraniuk JN, Jamieson MJ. Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 8
9. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 150: 1341-1360
10. Kardos P, Gebhardt T. Chronisch persistierender Husten (CPH) in der Praxis: Diagnostik und Therapie bei 329 Patienten in 2 Jahren. *Pneumologie* 1996; 50: 437-441

Kapitel 9

SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Vor der Einleitung einer Therapie des chronischen Hustens soll zunächst die Ursache des Hustens abgeklärt werden, um gegebenenfalls kausal therapieren zu können. Die rein symptomatische Therapie eines diagnostisch nicht abgeklärten chronischen Hustens ist ein häufiger Fehler, der bei der Behandlung des Hustens in der Praxis vorkommt. Schwerwiegende Erkrankungen, z.B. Lungenfibrose, Lungentumoren können so übersehen werden.

Die kausale Therapie soll nach Diagnosestellung in Übereinstimmung mit den entsprechenden Leitlinien erfolgen.

Neben der kausalen Behandlung des Grundleidens kann auch eine vorübergehende symptomatische Therapie des Hustens mit Antitussiva und/oder Sekretolytika indiziert sein:

- Bei chronisch idiopathischem Husten (CIC), chronisch refraktärem Husten (CRC) (Kapitel 7)
- Bei spontan ausheilenden Infekten der oberen und/oder unteren Atemwege zur Linderung und Verkürzung der Dauer des Hustens (Kapitel 4 und 5).
- Wenn die kausale Therapie den Husten nicht effektiv lindert (z.B. Lungenfibrose, Lungentumoren)
- In der Palliativmedizin
- die Wirkung der kausalen Therapie verzögert einsetzt (Tuberkulose, Kapitel 6).

9.1 Atemphysiotherapie

Sie ist anwendbar sowohl bei unproduktivem als auch bei produktivem Husten.

Die vorliegende begrenzte Evidenz bezieht sich meist nicht auf den Husten, sondern auf die Sekretelimination mit und ohne apparative Hilfe. Eine klare und eindeutige Evidenz für die einzelnen Techniken der Sekret fördernden Atemphysiotherapie und deren Effekte auf den Husten konnte allerdings in zwei Cochrane Analysen nicht eindeutig nachgewiesen werden [1,2]. Trotz fehlender oder schwacher Evidenz wird die Sekret fördernde Atemphysiotherapie bei verschiedenen Lungenerkrankungen (Mukoviszidose, COPD [3] oder Bronchiektasie [4]) oder bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in ansonsten Evidenz basierten Leitlinien [5] zusätzlich zur Standardbehandlung empfohlen.

Nach Erlernen der im individuellen Fall geeigneten physiotherapeutischen Techniken ist eine eigenständige, zunehmend therapeutenunabhängige Anwendung durch den betroffenen Patienten zur Erleichterung des Hustens anzustreben.

Aus therapeutischer Sicht sind zu unterscheiden:

- Atemphysiotherapie bei produktivem Husten zur Förderung der Hustenclearance
- Atemphysiotherapie bei unproduktivem Husten zum Stillen des Hustens
- Atemphysiotherapie unter Zuhilfenahme von Geräten, z.B. PEP (positiv endexpiratory pressure) Geräte, Vibrationsweste; Cough Assist bei schwachem oder fehlendem Hustenreflex

Eine detaillierte Übersicht physiotherapeutischer Maßnahmen bei Husten ist zu finden bei [5,6] bzw.

9.2 Medikamentöse Therapie des Hustens

Die Linderung des Hustens stützt sich auf zwei Prinzipien:

- protussiv (husten- bzw. expektorationsfördernd) oder
- antitussiv (hustendämpfend)

Welches der Prinzipien zur Anwendung kommen sollte, hängt von der Grunderkrankung ab:

- Protussive Therapie:
Die Elimination von Sekret entlastet die Hustenrezeptoren und lindert hierdurch den Hustenreiz.
Die Förderung der Expektoration ist das zentrale Prinzip in der Therapie aller Erkrankungen mit Sekretretention, z.B. bei der chronischen hypersekretorischen Bronchitis, COPD mit Retention von zähem Sekret mit Grad 3 und 4 der Obstruktion nach der COPD Leitlinie der Atemwegsliga und der DGP [3], der Bronchiektasie [4]. Antitussiva sind hierbei nur in Ausnahmefällen indiziert, zum Beispiel nachts für Hustendämpfung in Kombination mit Expektorantien tagsüber [7].
- Antitussive Therapie:
Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die wegen Husten den Arzt konsultieren, leidet an einem unproduktiven „Reizhusten“ (z.B. bei Asthma oder Lungenparenchymerkrankungen) bzw. an Husten mit geringen Sekretmengen (bei akuten Atemwegsinfektionen). Falls es keine (Erkältungsinfekt, akute virale Bronchitis) oder keine schnell und effektiv wirkende kausale Therapie gibt, können vorübergehend Hustenstiller verordnet werden. Eine vereinfachte Klassifizierung der Hustenstiller richtet sich nach deren Angriffspunkt; diese Trennung ist häufig unscharf.

Tabelle 9.1

Klassifikation der Hustentherapeutika nach dem Ort ihrer Wirkung

| |
|---|
| Antitussiva mit vorwiegender Wirkung am Hustenrezeptor |
| Antitussiva mit vorwiegender Wirkung am Reflexbogen |
| Zentral wirkende Antitussiva |
| Am Effektororgan wirkende Antitussiva (Muskelrelaxantien) |

9.2.1 Protussive (mukoaktive) Therapie)

9.2.1.1 Chemisch definierte Expektorantien

Durch Erhöhung des Sekretvolumens (Sekretolytika) und Herabsetzung der Viskosität (Mukolytika) sollen die bronchiale Reinigung erleichtert, visköser Schleim und mit dem Schleim auch inhalierte Fremdpartikel entfernt werden. Die Reizung der Hustenrezeptoren wird hierdurch gemindert, der Husten wird durch „Abhusten“ erleichtert. Am häufigsten werden Expektorantien bei der akuten viralen Bronchitis eingesetzt, obwohl meist keine Sekretretention vorliegt [8]. In präklinischen Studien zeigen die meisten Expektorantien weitere Eigenschaften (antientzündlich, antioxidativ, lokalanaesthetisch, antiviral) die für ihre Wirksamkeit mit verantwortlich sein könnten. Die in Deutschland gebräuchlichsten Substanzen sind Ambroxol und N - Acetylcystein, in englischsprachigen Ländern Guaifenesin

und Kaliumjodid. Die Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr bei normalem Hydratationszustand führt nicht zur Vermehrung des Sekretvolumens [9].

Bezüglich der Wirksamkeit synthetischer Expektorantien auf den Husten bei akuter Bronchitis gibt es nur zwei methodisch akzeptable randomisierte, Plazebo kontrollierte Studien: Für einen Diphenhydramin, Ammoniumchlorid und Levomenthol haltigen Hustensirup aus dem Vereinigten Königreich [10] und für Ambroxol [11]. Viele Patienten geben eine günstige subjektive Wirksamkeit auf den Husten bei Selbstmedikation zum Beispiel mit Ambroxol bei der akuten Bronchitis an [12]. Übersichtsarbeiten zeigen eine unklare Evidenzlage [13,14].

9.2.1.2 Phytotherapeutika

Phytotherapeutika enthalten eine Reihe von potentiellen Wirkstoffen, die aus Pflanzen extrahiert werden. Die Wirkstoffgehalt und damit die Wirkung hängt von vielen Faktoren, darunter der Herkunft der benützten Pflanzen, der Extraktionsmethode, Standardisierung, Herstellungsverfahren ab. Deshalb sind verschiedene Extrakte zum Beispiel aus Efeu untereinander nicht austauschbar. Ergebnisse der Studien mit Phytopharmaka gelten nicht für die untersuchte(n) Pflanze(n) sondern nur grundsätzlich für das getestete Präparat. Phytotherapeutika haben komplexe, in präklinischen Studien geprüfte Wirkungen (neben sekretolytisch zum Beispiel antientzündlich, antitussiv, antiviral).

Es gibt mehrere Phytotherapeutika mit in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesener Wirksamkeit auf die Dauer und Intensität des akuten Hustens gegenüber Plazebo bei Erkältungsinfekten. Hierzu gehören Präparate aus Efeu [15], Cineol [16], Myrtol [11,17], Pelargonium sidoides [18,19], die Kombinationspräparate Efeu und Thymian [20] sowie Primeln und Thymian [21]. Die Datenlage für diese Phytotherapeutika für die Indikation akute Bronchitis ist häufig besser, als für synthetische Expektorantien. Für andere, zentral wirksame Phytotherapeutika, die Alkaloide aus der Mohnpflanze (*Papaver somniferum*) bzw. aus dem chinesischen Kraut *Ephedra sinica*, Ma huang) enthalten gibt es ungeachtet einer jahrhundertelangen Anwendung in der traditionellen chinesischen Medizin, in Indien (Ayurveda Medizin) oder Japan aber auch in den westlichen Ländern keine nach heutigen Gesichtspunkten akzeptable kontrollierte Studien.

In den Tabellen 9.2 und 9.3 werden die gebräuchlichsten Expektorantien aufgeführt.

Tabelle 9.2

Pflanzliche Expektorantien

| Phytopharmakon | Pflanze (Beispiele) | Nebenwirkung |
|--|---|--|
| Ätherische Öle: in Form von <i>Kapsel, Tablette, Lösung, Sirup, Einreibung, Badezusatz, Teeaufguss, Inhalation</i> | Anis Eukalyptus Myrte Pfefferminze Spitzwegerich Thymian | Allergien Hautreaktionen Magen-Darbeschwerden Alkoholgehalt |
| Saponine | z.B. Efeublätter | |
| Glykoside | Primelwurzel | |

Anmerkung: Bei den pflanzlichen Wirkstoffen gibt es nicht immer eine klare Trennung der Wirkungsweise als Hustenblocker oder Expektorans. So wird Spitzwegerich unter verschiedenen Handelsnamen sowohl als Antitussivum als auch als Expektorans geführt, da die beanspruchte klinische Wirkung von der Art der Extraktion abhängt. Viele pflanzliche Präparate enthalten Kombinationen der Phytopharmaka.

Tabelle 9.3

Chemisch definierte Expektorantien

| Wirkstoff | Nebenwirkung |
|--|--|
| Bromhexin | Übelkeit, Typ IVc Hypersensitivität |
| Ambroxol | Übelkeit, Typ IVc Hypersensitivität |
| N-Acetylcystein | Übelkeit, Erbrechen, Typ IVc Hypersensitivität |
| Guaifenesin | Übelkeit, Hautausschlag |
| Dornase alfa (nur bei Mukoviszidose) | Heiserkeit, Bronchospasmus |
| Kaliumjodid | Hyperthyreose |
| Kochsalzlösung zur Inhalation isotonisch oder hypertonisch (3-7%) Emser Salz | Bronchospasmus |

9.2.1.3 Medikamente zur Steigerung der mukoziliären Clearance

Außer Expektorantien steigern Theophyllin [22] und β_2 – Adrenergika [23] in vitro die mukoziliäre Clearance. Sie könnten bei bestehender Atemwegsobstruktion hustenerleichternd wirken, nicht jedoch bei nicht obstruktiven Patienten [24].

9.2.2 Antitussive Therapie

9.2.2.1 Medikamente zur Verringerung der Schleimproduktion

- Inhalative Anticholinergika (Ipratropium, Aclidinium, Glycopyrrhonium, Umeclidinium, Tiotropium) verringern die oft pathologisch vermehrte (entzündliche) Sekretproduktion, sie wirken auch auf den efferenten Schenkel des Reflexbogens, Eine zusätzliche Wirkung durch die Verringerung des bronchialen Muskeltonus und Entlastung der langsam adaptierenden Rezeptoren ist anzunehmen. Inhalative Anticholinergika sind für die rein antitussive Indikation nicht zugelassen.
- Nasales Ipratropium (in Deutschland nicht auf dem Markt) lindert in hohen Dosen (bis zu 360 $\mu\text{g}/\text{die}$) den durch eine vasomotorische Rhinopathie ausgelösten Husten.
- Zwei erste Generation, anticholinerg wirksame H1 Antihistaminika (Chlorpheniramine, empfohlen in der US-amerikanischen Leitlinie [25]) und Triprolidin sind in Deutschland nur als Kombinationspräparate im Handel. Sie haben auch eine zentrale antitussive Wirkung [26].

9.2.2.2 Medikamente zur Reduktion der Reizung der Hustenrezeptoren im Pharynx

Demulzentien wirken durch „Einhüllung“ der im Rachen befindlichen Hustenrezeptoren. Antitussive Sirups, Hustensäfte, Gurgellösungen, Lutschtabletten, Honig, Hustenbonbons

enthalten als gemeinsamen Bestandteil Zuckersirup oder andere Schleimstoffe. Die Wirkungsdauer beschränkt sich auf die Verweildauer des Zuckers am Rezeptor, meist auf 20 – 30 Minuten. Antitussive Medikamente in Form von Sirup oder als Lutschtabletten sind daher wirksamer und haben einen schnelleren Wirkungseintritt, als Kapseln oder Tabletten [8]. Tabelle 9.4 stellt eine kleine Auswahl von Hustensirups dar.

Tabelle 9.4

Pflanzliche Hustensirups

| Phytopharmakon Wirkstoff | Nebenwirkungen, Kontraindikation |
|------------------------------|----------------------------------|
| Spitzwegerich | Allergie |
| Isländisch Moos | Magen - Darmbeschwerden |
| Eibischwurzel | Alkoholgehalt |
| Zucker in Sirups und Bonbons | Diabetes |

9.2.2.3 Schleimhautabschwellende Substanzen

Die Hustenrezeptoren im Bereich der oberen Atemwege können auch durch Schleimhautschwellung (Hyperämie, Ödem) gereizt werden. Abschwellend wirkende Substanzen wie topische oder systemische α -Adrenergika - ggf. in Kombination mit Klasse I anticholinerg wirksamen Antihistaminika [27] - wirken hustenstillend, wenn der Hustenreiz tatsächlich aus dem Bereich der oberen Atemwege (Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis) getriggert wird. In Deutschland sind die Kombinationspräparate mit dem α -Adrenergikum Pseudoephedrin und dem Antihistaminikum Klasse I Triprolidin oder Klasse II Cetirizin erhältlich. Der Patient ist auf die sedierende Nebenwirkung (Verkehrstüchtigkeit!) des Antihistamins und auf die adrenergen Nebenwirkungen des Pseudoephedrins hinzuweisen.

9.2.2.4 Antibiotika

- Die antibiotische Therapie der seltenen *akuten bakteriellen Infekte der oberen und der unteren Atemwege* ist eine kausale Behandlung des durch Produktion von bakteriellen und körpereigenen Entzündungsmediatoren und Sekreten ausgelösten Hustens.
- *Akute Bronchitiden*, die isoliert oder in Rahmen von Erkältungsinfekten der oberen Atemwege auftreten, sind bei ansonsten gesunden Personen in der Mehrzahl der Fälle primär viraler Natur, eine antibiotische Therapie ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht indiziert [28]. Ein Cochrane Review [29] zeigte einen Vorteil der antibiotischen Therapie bezüglich einer schnelleren Besserung des Hustens von nur 0.46 Tagen gegenüber Placebo; dieser minimale Vorteil wird weitgehend durch Nebenwirkungen zunichte gemacht.

9.2.2.5 Entzündungshemmende Substanzen

Inhalative Kortikosteroide wirken auf den Husten nur bei der eosinophilen Bronchitis und bei allergischem und nicht allergischem Asthma (einschließlich Husten als Asthmaäquivalent) Nasale Kortikosteroide helfen bei Rhinosinusitis.

9.2.2.6 Hustentherapeutika mit vorwiegender Wirkung am Reflexbogen (Lokalanästhetika)

Lokalanästhetika heben die elektrophysiologische Aktivität der Rezeptoren und der afferenten Nervenfasern auf und wirken so als potente Antitussiva. Die Nutzung von Lokalanästhetika bei der Bronchoskopie ist tägliche Routine [30]. Sie werden als weitere nicht zugelassene Indikation („Heilversuch“) in der Therapie des unstillbaren Hustens verwendet [31-33]. Sie haben eine kurze Wirkungsdauer (bis zu 30 Minuten), und es gibt keine geeignete inhalative Applikationsform im Handel; es sei denn die Verneblung mit einem Inhalationsgerät. Als Heilversuch können 2-4 ml 2%-iges Prilocain, Xylocain oder Lidocain tgl. 2-3x mit einem elektrischen Vernebler möglichst mit großem Tröpfchenspektrum für die zentrale Deposition in Pharynx, Larynx und großen Bronchien) bei Patienten mit therapieresistentem Husten, auch in der Palliativmedizin, angewendet werden [34].

Lokalanästhetika in Lutschtabletten und Gurgellösungen wirken im Pharynx und könnten die beabsichtigte antitussive Wirkung verfehlen, wenn der Husten durch Reizung von Rezeptoren im Kehlkopf oder tiefer verursacht wird.

9.2.2.7 Vorwiegend zentral wirkende Antitussiva

- Opiate

Ihre Hauptwirkung wird durch Bindung an die Opioid (μ) – Rezeptoren im Hustenzentrum im Hirnstamm erzielt. Dextrometorphan hat auch einen peripheren Wirkmechanismus. Sie stehen nur in oraler, nicht jedoch in parenteraler Darreichungsform für die antitussive Therapie zur Verfügung. Kodein und Dihydrocodein stellen den Goldstandard der antitussiven Wirkung dar. Allerdings werden sie zu einer nicht vorhersagbaren Rate zu Morphin metabolisiert. Morphin ist daher besser und sicherer dosierbar, ist jedoch als Antitussivum nicht zugelassen; die atemdepressive und Sucht erzeugende Wirkung der Opiate ist bei der Verordnung zu beachten. Bei produktivem Husten sind Opiate relativ kontraindiziert. Beim Husten im Rahmen akuter Erkältungsinfekte und beim postinfektiösen Husten ist Kodein in Standarddosen bis zu 120 mg/die nicht wirksamer als Placebo [35]. Allerdings hat Placebo gegenüber „Nichtbehandlung“ beim Husten einen starken hustenstillenden Effekt, der auf die zentrale Hustenregulation über endogene Opiode zurückgeführt wird [36].

- Nicht-opiate: Synthetische und pflanzliche Hustenstiller mit zentraler und peripherer Wirkung

Zu weiteren, teils pflanzlichen (Tab. 9.6) Antitussiva gibt es nur wenig ältere, methodisch den heutigen Anforderungen nicht entsprechende Literatur. Einige synthetische und pflanzliche Arzneimittel ohne Suchtpotenz beanspruchen eine zentrale antitussive Wirkung. Eine Übersicht zu den teils widersprüchlichen Ergebnissen im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit der Antitussiva ist bei [8,37] zu finden.

Tabelle 9.5

Natürliche und synthetische Opiate

| Wirkstoff | Nebenwirkung |
|--|--|
| Morphinsulfat bis zu 2x10 mg/die (bei Husten sind niedrige Dosen, oft 2x5 mg wirksam). | Suchtpotenz, Atemdepression, Obstipation, Sedierung. Keine Zulassung als antitussive Therapie |
| Kodein (Wird im Körper zu Morphin metabolisiert). | Suchtpotenz, Atemdepression, Obstipation, Übelkeit |
| Dihydrokodein | |
| Dextromethorphan | Obstipation, Übelkeit |
| Noscapin | Kopfschmerzen, Übelkeit, kaum Suchtpotenz |

Tabelle 9.6

Nicht-opioide Antitussiva

| Wirkstoff | Nebenwirkungen |
|-----------------|---|
| Thymian | Allergie Magen-Darm-Beschwerden Ggf. Alkoholgehalt beachten |
| Efeu | |
| Primel | |
| Eukalyptus | |
| Spitzwegerich | |
| Drosera | |
| Wollblumen | |
| Pentoxyverin | Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit |
| Levodropropizin | Urtikaria, Exanthem, gastrointestinale Beschwerden |
| Benproperin | Schläfrigkeit, Übelkeit und Mundtrockenheit. |

9.2.2.8 Hustentherapeutika mit Wirkung am Effektor Organ (Muskelrelaxantien)

Über therapeutische Anwendungen von Muskelrelaxantien liegen nur Angaben über das zentrale Muskelrelaxans Baclofen von einer Arbeitsgruppe vor [38,39]. Baclofen ist wirksam in niedrigen Dosen von 3x10 mg/die, allerdings sind zahlreiche Nebenwirkungen zu beachten, und es liegt keine Zulassung für diese Indikation vor (Heilversuch).

Kapitel 9 Zusammenfassung

- *Eine kausale Therapie des Hustens ist – falls möglich -stets vorzuziehen.*
- *Die symptomatische medikamentöse Therapie des Hustens wird entweder mit einem protussiven (Expektorantien) oder antitussivem (Prototyp: Opiat) Therapieansatz verwendet.*
- *Die derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens ist sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt.*
- *Die Atemphysiotherapie ist anwendbar bei chronischem produktivem aber ineffektivem Husten und bei trockenem Reizhusten. Häufig werden auch patienteneigene Atemphysiotherapiegeräte eingesetzt. Im ambulanten Bereich können Patienten - oft unter Anleitung des Atemphysiotherapeuten - geeignete Therapiemaßnahmen erlernen und selbstständig durchführen.*

Praktische Empfehlungen:

1. *Wenn atemphysiotherapeutische Maßnahmen wegen eines chronisch produktiven ineffektiven Hustens in Betracht gezogen werden, sollten sie durch auf diese Therapieform spezialisierte Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten durchgeführt werden. Der Patient soll die Übungen unter Aufsicht erlernen und auch zu Hause regelmäßig durchführen. Die Adhärenz muss bei der Verordnung berücksichtigt werden.*
2. *Atemphysiotherapie kann auch bei Patienten mit therapieresistentem chronischem Reizhusten - probatorisch - eingesetzt werden.*
3. *Expektorantien können zur subjektiven Besserung des Hustens führen.*

4. *Opiate sind der Goldstandard der antitussiven Therapie, jedoch für die Indikation Erkältungshusten nicht wirksamer als Plazebo.*
5. *Der akute Erkältungshusten ist überwiegend viraler Genese. Sie ist die Domäne der Selbstmedikation.*
6. *Einige pflanzliche Präparate haben Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien für eine Linderung der Intensität und ein schnelleres Abklingen des Hustens gegenüber Plazebo.*
7. *Eine antibiotische Therapie ist nur in wenigen Ausnahmefällen indiziert (Ältere und/oder Patienten mit Komorbidität).*

Literatur

1. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3: CD008351
2. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP et al. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD008328.pub2: CD008328
3. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2018; 72: 253-308
4. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017; 50
5. Bott J, Blumenthal S, Buxton M et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009; 64 Suppl 1: i1-51
6. Weise S, Kardos P, Pfeiffer-Kascha D et al. Empfehlungen zur physiotherapeutischen Atemtherapie. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga 2. Auflage. Aufl. München - Orlando: Dustri Verlag Dr. Karl Fesitile; 2008
7. Morice AH, Widdicombe J, Diczpinigaitis P et al. Understanding cough. Eur Respir J 2002; 19: 6-7
8. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respiratory Research 2016; 3
9. Shim C, King M, Williams MH. Lack of effect of hydration on sputum production in chronic bronchitis. Chest 1987; 92: 679-682
10. Birring SS, Brew J, Kilbourn A et al. Rococo study: a real-world evaluation of an over-the-counter medicine in acute cough (a multicentre, randomised, controlled study). BMJ Open 2017; 7: e014112
11. Matthys H, de MC, Carls C et al. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. Arzneimittelforschung 2000; 50: 700-711
12. Kardos P, Beeh KM, Sent U et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19: 40
13. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5: CD001287

14. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007; 52: 859-865
15. Schaefer AK, M.S.; Giannetti, B.M.; Bulitta, M.; Staiger, C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie* 2016; 71: 504-509
16. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013; 9: 25
17. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol(R) forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)* 2013; 63: 19-27
18. Timmer A, Gunther J, Motschall E et al. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections 5. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD006323
19. Matthys H, Lizogub VG, Malek FA et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1413-1422
20. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 652-660
21. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 607-615
22. Kohler D, Vastag E. [Bronchial clearance]. *Pneumologie* 1991; 45: 314-332
23. Mortensen J, Lange P, Nyboe J et al. Lung mucociliary clearance. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 953-961
24. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M et al. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD001726
25. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 63S-71S
26. Bolser DC. Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): efficacy and mechanism. *Lung* 2008; 186: S74-S77
27. Bolser DC. Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): Efficacy and mechanism. *Lung* 2008; 186
28. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults. *Annals of Internal Medicine* 2016; 164: 425-434
29. Smith SM, Fahey T, Smucny J et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD000245
30. Antoniadou N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy. *Respirology* 2009; 14: 873-876

31. Slaton RM, Thomas RH, Mbathi JW. Evidence for therapeutic uses of nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough and asthma. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 578-585
32. Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 587-589
33. Lim KG, Rank MA, Hahn PY et al. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest* 2013; 143: 1060-1065
34. Lingerfelt BM, Swainey CW, Smith TJ et al. Nebulized lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol* 2007; 5: 301-302
35. Eccles R, Morris S, Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 175-180
36. Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 251-252
37. Dicipinigaitis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive drugs--past, present, and future 6. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 468-512
38. Xu X, Chen Q, Liang S et al. Successful resolution of refractory chronic cough induced by gastroesophageal reflux with treatment of baclofen. *Cough* 2012; 8: 8
39. Dicipinigaitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998; 65: 86-88

Erstveröffentlichung: 09/2004

Überarbeitung von: 01/2019

Nächste Überprüfung geplant: 12/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online