

## Einleitung

Husten ist einer der häufigsten Gründe für eine medizinische Konsultation. Anhaltender Husten ist nicht nur sehr unangenehm, er führt oft auch zu Frustration, Schlafproblemen und Sorgen um eine schwerwiegende Ursache. Husten hat sozioökonomische Folgen durch Produktivitätsausfälle und Kosten für Konsultationen und Medikamente. Weltweit werden jährlich geschätzte 4 Milliarden Dollar für OTC Husten – und Erkältungsmittel ausgegeben.<sup>1</sup>

## Hustendauer

Akuter Husten im Zusammenhang mit einer Erkältung ist in der Regel selbstlimitierend (Red Flags siehe **Kasten 1**), mit einer Besserung der Symptome meist schon nach 5-7 Tagen oder in Einzelfällen mit einer Dauer von bis zu 3-8 Wochen.<sup>2</sup> Aufgrund der Hustendauer wird Husten in akut (< 3 Wochen), subakut (3-8 Wochen) und chronisch (> 8 Wochen) unterteilt.<sup>1</sup> Bei Kindern unter 14 Jahren gilt der Husten bereits ab 4 Wochen als chronisch.<sup>3</sup> Eltern kleiner Kinder sind oft besonders besorgt, deshalb ist es wichtig zu kommunizieren, dass ein «normaler» Erkältungshusten auch bei Kindern durchaus zwei bis drei Wochen dauern kann, selbstlimitierend und mit einem geringen Risiko für Komplikationen verbunden ist (siehe **Tabelle 1**).<sup>4</sup>

**Tabelle 1:** Dauer von gewöhnlichen Infektionen des Respirationstraktes bei Kindern, nach<sup>4</sup>

| Infektionstyp                                   | Dauer (in Tagen) bis zum Verschwinden der Symptome |                |
|---|--|----------------|
|   | 50% der Kinder                                     | 90% der Kinder |
| Ohrenentzündung                                 | 3  | 7-8            |
| Halsschmerzen/<br>Tonsillitis                   | -  | 2-7            |
| Unspezifische Infektion des Respirationstraktes | 7  | 16             |
| Erkältung                                       | 10   | 15             |
| Akuter Husten                                   | 10   | 25             |
| Bronchiolitis                                   | 13   | 21             |

Bei Erwachsenen werden längere Zeitspannen für Husten angegeben. Subakuter Husten (3-8 Wochen) ist eine häufige Folge einer viralen Infektion der Atemwege. Er heilt gewöhnlich ebenfalls von selbst aus.<sup>1</sup> Chronischer Husten (> 8 Wochen) wird häufig durch Asthma, COPD, gastrointestinaler Reflux oder im Rahmen eines «Upper Airway Cough Syndromes» (früher «Postnasal Drip Syndrom») ausgelöst, bei dem Schleim über den Rachen in die Bronchien abfließt.<sup>1</sup>

### Kasten 1: «Red Flags» bei Husten<sup>21</sup>

- Bluthusten
- Fieber, schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust
- Periphere Ödeme mit Gewichtszunahme
- Dyspnoe, vor allem in Ruhe und in der Nacht
- Schluckbeschwerden bei der Nahrungsaufnahme
- Erbrechen
- Wiederholte Pneumonien
- Raucher ab 45 mit neuem Husten, verändertem Husten oder gleichzeitiger Störung der Stimme
- Raucher zwischen 55-80 mit Husten, mit mind. 30 Packungsjahre, welche immer noch rauchen oder in den letzten 15 Jahren aufgehört haben

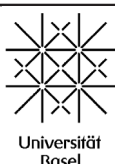
## Behandlung von akutem Erkältungshusten

### Antitussiva

Für den Einsatz von Codein bei akutem Erkältungshusten konnte gegenüber Placebo keine überzeugende Wirkung gezeigt werden.<sup>5</sup> Laut Deutscher S-3-Leitlinie sollten «Antitussiva wie Codein» nur bei quälendem nächtlichem Husten und kurzfristig eingesetzt werden.<sup>5</sup> Ein Cochrane-Review äussert sich aufgrund möglicher UAWs (Atemdepression und Opioid-Toxizität bei ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierer) explizit gegen den Einsatz von Codein und Derivaten bei Kindern unter 12 Jahren (und zwischen 12-18 Jahren, falls Atemprobleme vorhanden sind), sowohl bei akutem als auch bei chronischem Husten.<sup>2,6</sup> Auch Dextromethorphan hat sich bei Kindern bisher nicht besser als Placebo erwiesen.<sup>7</sup> Bei Erwachsenen existieren für Dextromethorphan gemischte Daten.<sup>8</sup> Es ist in den aktuell zugelassenen Tagesdosen möglicherweise unterdosiert.<sup>9,10</sup> Jedoch ist kein Unternehmen daran interessiert, in entsprechende Studien zu investieren, da die Ergebnisse anschließend ebenfalls von den Mitbewerbern genutzt werden könnten.<sup>10</sup> In hoher Dosis verursacht Dextromethorphan psychoaktive Effekte und wird als Freizeitdroge missbraucht. Die psychoaktiven Effekte treten in der Regel ab einer Dosierung von 1,5-2,5 mg/kg auf.<sup>11</sup> Aufgrund der aktuellen Datenlage sprechen sich z.B. die kanadischen Behörden explizit gegen den Einsatz von OTC-Antitussiva bei Kindern aus. Auch bei Erwachsenen sei der Nutzen unklar und höchstens klein.<sup>8</sup>

### Butamirat

Butamirat wirkt antitussiv durch Beeinflussung von zentralen Rezeptoren im Hirnstamm jedoch nicht über die Opiatrezeptoren. Zudem werden anticholinerge und broncho-spasmolytische Effekte diskutiert.<sup>22</sup> Zur Wirksamkeit als Antitussivum gibt es wenige Hinweise, jedoch fehlt die Evidenz aus publizierten klinischen Studien.<sup>23</sup> Butamirat ist als Monopräparat erhältlich (z.B. DemoTussol®, NeoCitran® Hustenstiller, Phytopharma Husten Sirup mit Butamirat, Swidro Husten Sirup mit Butamirat).



## Expektoranzien

Expektoranzien wie N-Acetylcystein und Ambroxol werden bei produktivem Husten häufig eingesetzt, obwohl zur Wirksamkeit bei akuten Atemwegsinfekten keine eindeutige Evidenz besteht.<sup>3,5</sup> Eine allfällige Verbesserung tritt erst nach 6-7 Tagen auf, zeitgleich mit einer Verbesserung im natürlichen Verlauf des Hustens.<sup>2</sup> Die positiven Ergebnisse aus Studien mit chronischer Bronchitis können nicht ohne weiteres auf akuten Husten übertragen werden.<sup>5</sup> Ein Cochrane-Review untersuchte die Wirksamkeit von N-Acetylcystein und Carbocystein bei Kindern mit akutem Husten aufgrund einer Infektion des oberen Respirationstraktes ohne zugrundeliegende chronische broncho-pulmonale-Erkrankung. Die Autoren fanden einen gewissen Nutzen von jedoch eher geringer klinischer Relevanz (wie beispielsweise reduzierter Husten am Tag 7). Daten von 2'064 Kindern bestätigten die Sicherheit dieser Substanzen, wobei für Kinder unter zwei Jahren keine entsprechenden Daten existieren und die Anwendung in dieser Altersgruppe gemäss Autoren deshalb nur im Rahmen von RCTs erfolgen sollte.<sup>12</sup>

## Antihistaminika

Ein Cochrane-Review untersuchte die Wirkung von H1-Antihistaminika auf die allgemeine Erkältungssymptomatik, jedoch nicht spezifisch bei Husten. Laut Review zeigen zentral wirksame H1-Antihistaminika vor allem kurzfristig (an den Tagen 1 und 2 der Behandlung) eine Reduktion der allgemeinen Erkältungssymptomatik. Mittel- und langfristig konnte kein Unterschied im Vergleich zu Placebo gefunden werden.<sup>13</sup> H1-Antihistaminika zur Behandlung von Erkältungsbeschwerden sind in der Regel im Rahmen von Kombinationspräparaten enthalten (z.B. Vicks MediNait®, NeoCitran® Grippe/Erkältung, Fluimucil® Grippe Day & Night, Solmucalm®), selten als Monopräparat (z.B. Toplexil® N, Arbid® N).

## Kombinationspräparate

Ein Cochrane-Review untersuchte die Wirksamkeit von Kombinationspräparaten bei allgemeiner Erkältungssymptomatik inkl. Husten, wobei der Cochrane-Review sich nur mit Antitussiva-freien Kombinationspräparaten befasste. Er untersuchte Präparate mit den Kombinationen: Antihistaminikum plus abschwellendes Mittel (z.B. Triofan® Rhinitis retard, Rhinocap®) oder Antihistaminikum plus Analgetikum (z.B. Fluimucil Grippe Day & Night (Nachtdosis)) oder Antihistaminikum plus abschwellendes Mittel plus Analgetikum (z.B. NeoCitran® Grippe/Erkältung (enthält zusätzlich Vitamin C)) oder eine Kombination von Analgetikum mit einem abschwellenden Mittel (z.B. Alcacyl® Grippe).<sup>14</sup> Diese Kombinationen scheinen bei Erwachsenen und Kindern einen kleinen bis moderaten Effekt auf die Erkältungssymptome zu haben. Der Nutzen muss gegen die möglichen UAWs abgewogen werden. Es gibt keine Evidenz für einen Benefit bei jüngeren Kindern (unter 5 Jahren).<sup>2,8,14</sup> Bezüglich einer

expliziten Wirkung dieser antitussivafreien Kombinationstherapien auf Husten, scheinen Kombinationen von Antihistaminikum plus abschwellendes Mittel plus Analgetikum (NeoCitran® Grippe/Erkältung) möglicherweise eine kleine Wirkung aufzuweisen.<sup>14</sup> Wir haben keine Kenntnis von einem entsprechenden Review zu Antitussiva-haltigen Kombinationspräparaten.

**Fazit:** OTC-Hustenmittel, seien es Antitussiva, Expektoranzien, Antihistaminika oder Kombinationen, sind gemäss eines Cochrane-Reviews bei Kindern generell nicht wirksamer als Placebo. Bei Erwachsenen existieren widersprüchliche Ergebnisse.<sup>15</sup>

## Phytopharmaka

Für einige Phytopharmaka wie beispielsweise Myrtol<sup>5</sup> (enthalten z.B. in GeloMyrtol 300 mg) und Kombination von Thymian-Efeu<sup>16</sup> (z.B. Bronchipret® Thymian Efeu, DemoPectol® Hustenlöser, Phytopharma® Bronchialsirup, Bronchosan®) und Thymian-Primelwurzel<sup>17</sup> (z.B. Bronchipret® TP Filmtabletten (SL), DemoPectol® Hustenlöser, Phytopharma® Bronchialsirup, Sidroga® Kinder Bronchialtee, Strath® Husten-Tropfen) zeigten RCTs eine gewisse Wirkung auf Husten bei akuter Bronchitis.<sup>5</sup> Die Pflanzenextrakte wirken expektorierend, bronchospasmolytisch, sekretolytisch und antiphlogistisch.<sup>16,17</sup> Thymian weist zudem eine beachtliche antivirale und antibakterielle Aktivität auf.<sup>18</sup> Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. stuft die Evidenz dieser Phytopharmaka höher ein als diejenige von Expektoranzien.<sup>19</sup> Ein Cochrane-Review untersuchte die Evidenz von Pelargonium sidoides (z.B. Umckaloabo®) (siehe *imail-Offizin Artikel 3/2005*) und kam zum Schluss, dass der Extrakt bei der Behandlung von akuter Bronchitis bei Erwachsenen und Kindern wirksam sein könnte, ebenso zur Behandlung von Erkältung und Sinusitis bei Erwachsenen, wenn der Extrakt über einen längeren Zeitraum eingenommen wird.<sup>20</sup> Ein Vorteil pflanzlicher Hustenmittel könnte sein, dass sie nicht nur das Abhusten erleichtern, sondern aufgrund ihrer antiviralen und antibakteriellen Wirkung möglicherweise den Husten auch kausal bekämpfen.

## **Behandlung von subakutem Husten**

Autoren der Universität Basel und dem Basler Universitätsspital haben in einem Review mit Meta-Analyse die Wirksamkeit der therapeutischen Optionen bei subakutem Husten (3-8 Wochen Dauer) im Anschluss an eine Infektion des oberen Respirationstraktes untersucht. Die Studien durften keine Patienten umfassen mit bekannten chronischen Atemwegserkrankungen oder verwandten Diagnosen mit überlappenden Symptomen (z.B. gastroösophagealer Reflux, COPD, Asthma). 6 RCTs mit insgesamt 724 Patienten wurden in den Review eingeschlossen. In diesen Studien untersucht wurde die Wirksamkeit



von Montelukast, Salbutamol plus Ipratropiumbromid, Gelatine, Fluticasonpropionat, Budesonid, Codein und dem NOP1 Agonisten «SCH486757», einem neuen Wirkmechanismus zur Behandlung von Husten, doch keine dieser Behandlungen zeigte einen positiven Nutzen auf den Verlauf des Hustens oder auf andere für den Patienten relevante Faktoren.<sup>1</sup> Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse und der Gefahr der Überbehandlung empfehlen die Autoren, Patienten stattdessen über den natürlichen, selbstlimitierenden Verlauf von subakutem Husten aufzuklären.<sup>1</sup>

## Behandlung von chronischem Husten

Bei bis zu 46% der Patienten mit chronischem Husten findet sich trotz sorgfältiger Diagnostik keine klare Ursache. Patienten mit einem chronischen Husten oder refraktärem Husten unklarer Ätiologie werden in der Regel symptomatisch behandelt, entweder mit Antitussiva oder Expektoranzien, wobei für viele der eingesetzten Therapien keine klare Evidenz besteht, erst recht nicht bei der Behandlung von chronischem Husten. Ein systematischer Review mit Meta-Analyse untersuchte insgesamt 49 Studien mit insgesamt 3'067 Patienten mit chronisch refraktärem Husten oder chronischem Husten unbekannter Ursache.<sup>3</sup> Zu den untersuchten Therapien zählten Opioide (Codein, Dihydrocodein), Dextromethorphan, Corticosteroide (Fluticason, Beclomethason, Mometason), sowie Expektoranzien wie Guaifenesin, N-Acetylcystein, Ambroxol und Bromhexin sowie weitere Substanzen, die hierzulande nicht erhältlich sind. In der Meta-Analyse zeigten nur Codein und Dextromethorphan bei chronischem Husten unbekannter Ätiologie einen Effekt auf die Hustenintensität und -frequenz im Vergleich zu Placebo. Es war nicht möglich zu bestimmen, welche der beiden Substanzen der anderen überlegen ist, bei Opioiden bestehen jedoch die grösseren Bedenken zur Sicherheit.<sup>3</sup>

## Konklusion

**Husten ist eine der häufigsten Beschwerden, weswegen Patienten medizinischen Rat suchen, dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten äusserst unbefriedigend. Obwohl Husten-Medikamente sehr häufig in der Selbstmedikation eingesetzt und ärztlich verordnet werden, gibt es nur wenige Leitlinien und vor allem zu den alten Wirkstoffen insgesamt viel zu wenig gute Studien, was sich nach heutigen Kriterien oder Cochrane-Standards in schlechter Evidenz niederschlägt. Bei akutem Erkältungshusten besteht schlechte Evidenz für Antitussiva, bei Kindern gar keine, so dass diese Mittel sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollten. Expektoranzien hingegen haben bei Kindern eine gewisse Wirkung gezeigt, die klinische Relevanz ist jedoch eher gering, da die Wirkung zu einer Zeit eintritt, zu der sich der Husten oft von alleine bessert. Bei quälendem (nächt-**

**lichem) Husten können kurzfristig Antitussiva oder Erstgeneration H1-Antihistaminika eingesetzt werden. Eine unkomplizierte akute Bronchitis soll nicht mit Antibiotika behandelt werden. Phytopharmaka auf der Basis von Thymian, Primel, Efeu und Pelargonium werden positiver beurteilt, möglicherweise deshalb, da sie den Husten allenfalls auch kausal angehen oder die Studien neueren Datums und somit auch qualitativ besser sind. Bei der Beratung ist es wichtig, die mögliche Dauer und den natürlichen, meist selbstlimitierenden Verlauf von Husten gut zu erklären und dies in den Kontext zu den aktuellen Kenntnissen über die limitierte Wirksamkeit der Antitussiva und Expektoranzien zu setzen, damit keine falschen Erwartungen geweckt werden. Zudem sollten Patienten mit Husten stets auch nach dem Tabakkonsum gefragt und die «Red-Flags» nicht übersehen werden, die einen zeitnahen Arztbesuch des Patienten erforderlich machen.**

## Referenzen

- Speich, B., et al., Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*, 2018. 68(675): p. e694-e702.
- Malesker, M.A., et al., Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*, 2017. 152(5): p. 1021-1037.
- Yancy, W.S., Jr., et al., Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2013. 144(6): p. 1827-1838.
- Thompson, M., et al., Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *Bmj*, 2013. 347: p. f7027.
- Holzinger, F., S. Beck, and F. Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Diagnostik und Therapie bei Husten. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. 139(40): p. 2025.
- Gardiner, S.J., et al., Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: p. Cd011914.
- Schroeder, K., Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *J Pediatr*, 2005. 146(1): p. 146-7.
- Allan, G.M. and B. Arroll, Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Cmaj*, 2014. 186(3): p. 190-9.
- Dicipingaitis, P.V., Clinical perspective - cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*, 2015. 22: p. 24-8.
- Morice, A.H., Over-the-counter cough medicines: New approaches. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015. 35: p. 149-51.
- Stanciu, C.N., T.M. Penders, and E.M. Rouse, Recreational use of dextromethorphan, "Robotripping"-A brief review. *Am J Addict*, 2016. 25(5): p. 374-7.
- Chalumeau, M. and Y.C. Duijvestijn, Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5): p. Cd003124.
- De Sutter, A.I., A. Saraswat, and M.L. van Driel, Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): p. CD009345.
- De Sutter, A.I., et al., Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(2): p. Cd004976.
- Smith, S.M., K. Schroeder, and T. Fahey, Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): p. Cd001831.
- Kemmerich, B., R. Eberhardt, and H. Stammer, 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(9): p. 652-60.
- 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(9): p. 607-15.
- Salehi, B., et al., Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytother Res*, 2018. 32(9): p. 1688-1706.
- Kardos, P., et al., Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie*, 2010. 64(11): p. 701-11.
- Timmer, A., et al., Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10): p. Cd006323.
- Irwin, R.S., et al., Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2018. 153(1): p. 196-209.
- Faruqi S, Wright C, Thompson R, Morice AH. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Dec; 78(6):1272-80
- Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. Published 2016 Aug 5. doi:10.1136/bmjresp-2016-000137



Herausgeber: Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

Autorin: Chantal Schlatter, eidg. dipl. pharm.

Review: Prof. Dr. med. Andreas Zeller, Praxis Hammer und Leitung des Universitären Zentrums für Hausarztmedizin beider Basel

Alle Angaben sind sorgfältig geprüft, erfolgen aber ohne Gewähr.

© Pharmaceutical Care Research Group

www.imail-offizin.ch