Wichtiger Schutzmechanismus der Atemwege, aber auch häufiger Konsultationsgrund

Husten beim Erwachsenen

Damien Keller, Laurent P. Nicod

Service de Pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Schweiz

Akuter Husten tritt sehr häufig im Rahmen einer Infektion auf und klingt spontan wieder ab. Chronischer Husten hingegen ist schwerer zu behandeln. Nach Ausschluss der drei häufigsten Diagnosen (Hustensydrom der oberen Atemwege, Asthma und Refluxkrankheit) empfiehlt sich die Beurteilung durch einen Spezialisten. Neue Therapieansätze eröffnen ermutigende Perspektiven.

Einleitung

Husten ist ein wichtiger Schutzmechanismus der Atemwege, aber gleichzeitig auch ein häufiger Grund für den Arztbesuch. Er kann die Erstmanifestation einer harmlosen oder möglicherweise ernsten Erkrankung sein und die Lebensqualität sowohl in somatischer als auch psychosozialer Hinsicht erheblich beeinträchtigen. Die Prävalenz von Husten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 9–33%. Er ist der Grund für 6% der Besuche beim Generalisten und für 10–30% beim Facharzt [1, 2]. Zunächst ist Husten in Abhängigkeit von seiner Dauer zu definieren. Diese Differenzierung ermöglicht eine erste ätiologische Zuordnung. Akuter Husten (<3 Wochen) sowie subakuter Husten (3 bis 8 Wochen) sind meist Ausdruck eines infektiösen Prozesses. Hält Husten mehr als 8 Wochen an, wird er als chronisch eingestuft, denn die meisten Hustenerkrankungen infolge eines akuten Infekts bilden sich nach diesem Zeitraum zurück [1, 3, 4].

Der Schweregrad kann durch spezifische Fragebögen evaluiert werden, von denen der *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) [5] und der *Cough Specific Quality of Life* (CQLQ) [6] am besten validiert sind. Der objektive Schweregrad (Häufigkeit, Intensität) kann anhand eines tragbaren Geräts gemessen werden. Provokationstests, beispielsweise mit Capsaicin (Extrakt aus Paprika), messen die Empfindlichkeitsgrenze des Hustenreflexes.

Damien Keller

Pathophysiologie

Husten sorgt als unentbehrlicher Schutzreflex der Atemwege für deren Befreiung von Sekret, pathogenen Erregern und Fremdkörpern. Die Auslösung des Reflexbogens (Abb. 1) erfolgt über die Stimulation von Rezeptoren in Atemwegen und HNO-Trakt sowie im Verdau-

ungssystem (Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchien, Aussenohr, Ösophagus). Das Signal wird durch den Vagusnerv mittels zweier Arten afferenter Nervenleitungen an den Hirnstamm übermittelt. Diese Leitungen bestehen grösstenteils aus an Chemorezeptoren angeschlossene C-Fasern, die für verschiedene Entzündungsmediatoren und exogene chemische Verbindungen (Bradykinin, PGE2, Capsaicin, Nikotin, H^+) sensibel sind. Die übrigen Afferenzen sind Aδ-Fasern, die für mechanische Stimuli und pH-Veränderungen sensibel sind und vor der Inhalation von Fremdkörpern und Magensaft schützen [2, 7].

Die Afferenzen gelangen im Bereich des Nucleus tractus solitarii (NTS) in den Hirnstamm, der die Information integriert und danach an das Hustenzentrum überträgt,

das über Motoneuronen zu den Atemmuskeln, die für den Hustenstoss verantwortlich sind, die efferente Antwort koordiniert und erstellt [2].
Der Reflexkreis wird ergänzt durch suprapontin-kortikale Verbindungen mit dem NTS, was die Information zusammenführt und eine willkürliche Kontrolle des Hustens ermöglicht [7].

Ursachen

Akuter und subakuter Husten

Akuter Husten tritt meist im Kontext einer Virusinfektion (Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Bronchitis) und bei Erwachsenen zwei- bis fünfmal pro Jahr [1] mit einer durchschnittlichen Dauer von 18 Tagen auf [8]. Es folgen bakterielle Infektionen, Exazerbationen vorbestehender Erkrankungen (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD, Bronchiektasien etc.), allergische Rhinitis und das Einatmen von Fremdkörpern, Giftstoffen und Rauch.

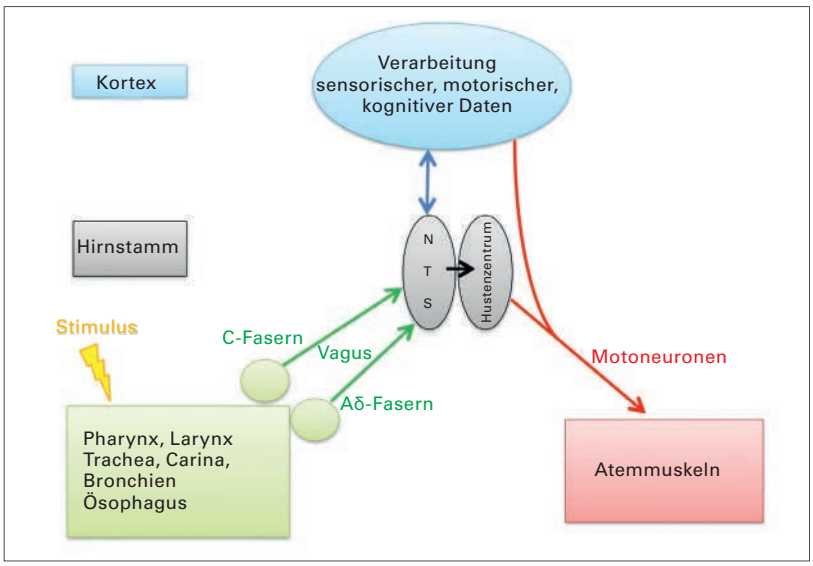

Abbildung 1: Reflexbogen des Hustens (gemäss [2, 7]).
CR = Chemorezeptor; MR = Mechanorezeptor; NTS = Nucleus tractus solitarii.

Tabelle 1: Indikationen für unverzügliche Untersuchungen bei akutem/subakutem Husten (gemäss [1, 4]).

Verdacht auf eine möglicherweise lebensbedrohliche Diagnose: schwere Exazerbation eines Asthmas oder einer COPD, Lungenembolie, Pneumonie, akute Herzdekompensation etc.
Hämoptysis
Verdacht auf Inhalation von Fremdkörpern
Thoraxschmerz
Dyspnoe
Status febrilis
Systemische Erkrankung
Verdacht auf Neoplasie
Dauer >3 Wochen

Subakuter Husten hat entweder eine postinfektiöse Ursache (insbesondere *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *B. pertussis*) oder aber eine nicht-infektiöse. Im letzteren Fall orientiert sich die Behandlung an der des chronischen Hustens [4].
Obgleich Husten oft harmlos ist und spontan wieder abklingt, hat der Ausschluss potenziell schwerer Erkrankungen Priorität. Die Indikationen für unverzügliche Untersuchungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Chronischer Husten

Chronischer Husten ist stets zu untersuchen. Bei einem Nichtraucher ohne ACE-Hemmer mit normalem Thoraxröntgenbild ist der chronische Husten in >90% der Fälle durch drei Ursachen zu erklären, die einzeln oder in Kombination auftreten (Tab. 2) [3].

Hustensyndrom der oberen Atemwege (Upper airway cough syndrome, UACS)

Das UACS ist die häufigste Ursache für chronischen Husten (34%) [3]. Es umfasst die verschiedenen Arten der Rhinitis, die Sinusitis und die Nasenpolypose. Eine Reizung der Rezeptoren infolge Schleimausscheidung und eine Entzündung der Luftwege scheinen die Ursache zu sein. Da kein spezieller Test verfügbar ist, ist die Diagnosestellung schwierig. Sie beruht vor allem auf dem Ansprechen auf eine Probebehandlung [1]. Bei unzureichendem Ansprechen und starkem klinischem Verdacht können eine Endoskopie der Nasenhöhle und ein CT der Nebenhöhlen die Diagnose untermauern.

Asthma und verwandte kortikosteroid-sensitive Erkrankungen

Asthma ist die zweithäufigste Ursache für chronischen Husten (25%) [3]. Das Auftreten weiterer typischer klinischer Faktoren (Pfeifen, Dyspnoe, Druckgefühl, Auftreten vornehmlich nachts, morgens oder bei Belastung, Atopie) erhöht die Wahrscheinlichkeit von Asthma. Anders als beim UACS und gastroösophagealen Reflux existieren hier spezifische diagnostische Tests, die in der Regel vor der Probebehandlung durchgeführt werden. Eine Spirometrie, die eine reversible Obstruktion nach Bronchodilatation oder eine Peak-flow-Variabilität von >10% bei kompatiblem klinischem Bild zeigt, weist auf Asthma hin [9]. Eine normale Spirometrie schliesst eine asthmatische Erkrankung hingegen nicht aus. In diesem Fall ist eine Probebehandlung oder ein bronchialer Provokationstest angezeigt.
Weitere ähnliche Erkrankungen treten verhältnismässig häufig auf. Das *Cough-variant-Asthma* ist ein isolierter Husten ohne weitere Asthmasymptome, mit normaler Spirometrie und ohne Peak-flow-Variabilität. Seine Merkmale sind bronchiale Hyperreagibilität und eine

Tabelle 2: Ursachen des chronischen Hustens (gemäss [2, 3, 9, 30]).

Häufigste Ursachen	Diagnostik	Spezifische Therapien
UACS (6–47%)	Probebehandlung als Mittel der ersten Wahl über 2–3 Monate	H1-Antihistaminika und Dekongestivum Topische Kortikosteroide
Asthma (10–43%)	– Spirometrie, Peak-flow-Variabilität >10%, bronchialer Provokationstest – Probebehandlung mit IKS über 1–3 Monate oder Prednison 30 mg tgl. über 2 Wochen	Therapie nach GINA IKS als Basisbehandlung
NAEB	– >3% Eosinophile im Sputum – erhöhtes NO in der Ausatemluft	IKS
Cough-variant-Asthma	– Positiver bronchialer Provokationstest – Häufig >3% Eosinophile im Sputum	IKS
GERD (5–40%)	– Probetherapie als Erstlinientherapie mit doppelt dosiertem PPI über 3 Monate – pH-Impedanzanalyse, Manometrie	Massnahmen zur Refluxprophylaxe PPI Prokinetikum?, Fundoplikatio?
Häufige Ursachen	**Diagnostik**	**Spezifische Therapien**
Rauchen und COPD	Anamnese, Spirometrie	Nikotinstopp Therapie nach GOLD
Bronchiektasien	Thorax-CT	Autogene Drainage Azithromycin bei häufigen Exazerbationen
ACE-Hemmer	Anamnese	Meidung
Sonstige Ursachen		
Karzinom, interstitielle Pneumopathie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Schluckbeschwerden, Tuberkulose, systemische Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Luftverschmutzung		
CHS (7–46%)	Ausschlussdiagnose, klinische Kriterien	Neuromodulatorische Therapien Physiotherapie

H1-Antihistaminika: Antihistaminika der 1. Generation; NAEB: nicht asthmatische eosinophile Bronchitis; COPD: chronisch-obstruktive Bronchopneumopathie; CHS: Cough hypersensitivity syndrome oder Husten-Hypersensitivitäts-Syndrom; IKS: inhalative Kortikosteroide; ACE-Hemmer: Konversionsenzym-Hemmer; PPI: Protonenpumpeninhibitor; GERD: Gastroösophageale Refluxkrankheit; UACS: Hustensyndrom der oberen Atemwege.

Sputum-Eosinophilie von >3%. Die *nicht asthmatische eosinophile Bronchitis* (NAEB) stellt bis zu 10–15% der Fälle von chronischem Husten dar [10]. Die Spirometrie ist da ebenfalls normal; die NAEB unterscheidet sich durch das Fehlen einer bronchialen Hyperreagibilität. Ein negativer bronchialer Provokationstest schliesst einen kortikosteroid-sensitiven Husten somit nicht aus. Die Diagnose beruht auf einer Eosinophilie von >3% im Sputum und einem erhöhten NO in der Ausatemluft. 30% der Fälle von *Cough-variant-Asthma* und 10% der NAEB entwickeln sich zu Asthma [2].

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Es handelt sich hierbei um die dritthäufigste Ursache für chronischen Husten (20%) [3]. Aktuelle Daten verdeutlichen, dass der Säuregehalt des Reflux keinen grossen Einfluss hat [11]. Der Mechanismus der direkten Nervenstimulation im Larynx (laryngopharyngealer Reflux) und/oder in den Bronchien (Mikroaspirationen) beruht lediglich auf schwacher Evidenz. Die heute gemeinhin am meisten anerkannte Hypothese ist die eines Ösophago-Bronchialreflexes, der den Husten durch Wechselwirkungen zwischen den vagalen Afferenzen der Luftwege und des Ösophagus an ihrem Konvergenzpunkt im Hirnstamm indirekt stimuliert [11].

Der Husten bei GERD stellt die Behandler vor Probleme [12]. Obgleich die Pobebehandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) nach wie vor Therapiestandard ist, scheint nicht-saurer Reflux zu überwiegen. Ein unzureichendes Ansprechen auf PPI schliesst somit Husten infolge GERD nicht aus. Hier ist eine pH-Impedanzanalyse zur Messung von saurem und nicht-saurem Reflux angezeigt. Darüber hinaus muss eine zeitliche Korrelation zwischen Husten- und Refluxepisoden bestehen. Störungen der Ösophagusmotilität (Achalasie, Sklerodermie, Diabetes, Hypothyreose) sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung beginnt mit Lebensstiländerungen (Gewichtskontrolle, Anheben des Kopfendes des Bettes, zwei Stunden vor dem Zubettgehen keine Nahrungsaufnahme, Meidung Reflux-induzierender Nahrungsmittel und saurer Getränke) [1]. PPI in doppelter Dosierung über drei Monate werden nach wie vor als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Studien stellen deren Wirksamkeit hingegen in Frage und konnten keinen klaren Nutzen aufzeigen [13–15], dies vor allem, wenn mit dem Reflux keine Verdauungsbeschwerden assoziiert sind [16, 17], abgesehen vielleicht bei einer Untergruppe mit saurem Reflux [18]. Versuche mit Prokinetika bei Ösophagusdysmotilität und nicht-saurem Reflux bleiben umstritten, da aussagekräftige Daten fehlen. Bei isoliertem Husten ohne Verdauungsstörungen wird die Fundoplicatio noch kontrovers diskutiert, kann aber bei genau ausgewählten Patienten mit signi-

fikanten Auswirkungen auf Husten und somit auf die Lebensqualität angeboten werden [19–21].

Weitere Ursachen

Nikotinkonsum erhöht das Auftreten von chronischem Husten um das Zwei- bis Vierfache. Er verursacht übermässigen Schleim in den Atemwegen durch exzessive Mukusproduktion und eine Verschlechterung der Clearance, was zu einer chronischen Bronchitis führen kann. Diese ist durch einen mehr als dreimonatigen produktiven Husten in mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren definiert, der mit einem Emphysem assoziiert sein kann und zu einer COPD führt (Diagnose durch Spirometrie) [2].

Die Einnahme eines ACE-Hemmers löst bei 16% der behandelten Personen Husten aus. Grund hierfür ist die Kumulation von Substanz P, Bradykinin und endogenen Prostaglandinen in den Luftwegen. Die Wirkung ist nicht dosisabhängig und kann innerhalb weniger Stunden bis >1 Jahr nach Verabreichung eintreten. Ein vor Einführung eines ACE-Hemmers aufgetretener Husten schliesst einen hinzugekommenen Kausalzusammenhang nicht aus. Es empfiehlt sich somit, die Therapie mit dem ACE-Hemmer unabhängig von der zeitlichen Korrelation auszusetzen. Der Husten klingt in der Regel nach vier, manchmal aber auch erst nach 40 Wochen ab [1].

Bronchiektasen können durch Bildung übermässigen Sekrets, das nur eingeschränkt eliminiert wird, zu Husten führen, was mit häufigen Superinfektionen assoziiert ist [2].

Schluckbeschwerden sind bei zeitlicher Korrelation mit Mahlzeiten und bei Dysphagie in Betracht zu ziehen, insbesondere unter Einnahme von Psychotropika, bei Myopathie, Schlaganfall in der Vorgeschichte und Bestrahlung. In diesem Fall sind eine Untersuchung des Kehlkopfübergangs mit Barium und eine Faseroptik-Endoskopie angezeigt. Die Behandlung erfolgt durch phoniatrische Übungen und eine Anpassung der Ernährung.

Tabelle 3: «Cough hypersensitivity syndrome» (CHS) (gemäss [31]). OAW: obere Atemwege.

Merkmale
Reizgefühl in Larynx, Pharynx oder OAW
Allotussie: Hustenauslösung durch nicht tussigene Stimuli
Überempfindlichkeit gegenüber thermischen oder chemischen Stimuli
Schwer kontrollierbare Hustenanfälle
Trigger
Gewöhnlich nicht tussigene Stimuli (Singen, Sprechen, Lachen usw.)
Thermische Auslöser (Temperaturveränderung, kalte Luft usw.)
Chemische Auslöser (Gerüche, Sprays usw.)

Husten tritt häufig bei interstitiellen Pneumopathien auf. Er ist bei 40–80% der Sarkoidosen [22], wahrscheinlich in Verbindung mit einer Erkrankung der Bronchialschleimhaut [23], 82% der Hypersensitivitäts-Pneumonien und 70–80% der idiopathischen Lungenfibrosen zu beobachten [24]. Neben den interstitiellen Pneumopathien kann gleichzeitig eine andere, häufigere Ursache existieren (GERD, Asthma, UACS etc.) und muss systematisch abgeklärt werden.

38% aller fortgeschrittenen Karzinome und 65% der primären Bronchialkarzinome treten zusammen mit Husten auf [25]. Dieser kann direkte Folge des Karzinoms (Bronchialobstruktion, Lymphangitis, Erguss, Atelektase) oder Folge der onkologischen Behandlung (Chemotherapie, Strahlenpneumopathie, Sekundärinfektion) sein.

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist eine häufig verkannte Ursache des chronischen Hustens und war bei 33% der Nichtraucher festzustellen [26]. Der ursächliche Zusammenhang kann aufgrund konfundierender Faktoren, insbesondere GERD, angezweifelt werden. Eine CPAP-Therapie reduziert den Husten jedoch in nahezu 70% der Fälle [27].

In Tabelle 2 sind weitere Ursachen aufgeführt.

Das «Cough hypersensitivity syndrome» (CHS) oder Husten-Hypersensitivitäts-Syndrom

Eine erkennbare Ursache für den Husten und eine wirksame Behandlung waren in der Vergangenheit bei >90% der Erkrankten beschrieben worden. Neuere Studien ziehen diese Ergebnisse in Zweifel und berichten von 7–46% Patienten mit idiopathischem bzw. refraktärem Husten, was einen an das Vorhandensein eines zusätzlichen Mechanismus denken lässt [28–30]. Diesen Patienten sind häufig Symptome gemein, die auf eine sensorische neuropathische Störung, ähnlich den neuropathischen Schmerzen, hindeuten (Tab. 3) [31]. Ein neues, 2014 anerkanntes Krankheitsbild [16] wurde unter der Bezeichnung «Cough hypersensitivity syndrome» (CHS) identifiziert, das den chronisch-idiopathischen Husten als sensorische Neuropathie einstuft, die sich auf den gesamten Bronchial- und Ösophagusbereich erstrecken kann [32]. Eine erhöhte periphere Sensibilität und/oder eine zentrale Dysfunktion könnten ursächlich sein [30]. So wurde bei Patienten mit chronischem Husten Folgendes festgestellt: erhöhte Expression der *Transient receptor potential vanilloid-1-*(TRPV-1-)Kanäle bei Chemorezeptoren der C-Fasern [33], erhöhte Anzahl der sensibilisierenden Moleküle der vagalen Afferenzen, erhöhte Dichte der sensorischen Fasern sowie Anstieg der Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Histamin, Leukotriene, Interleukine) [34] und der Entzündungszellen im Atemtrakt. Auf

zentraler Ebene könnte eine Fehlfunktion des Hirnstamms eine Rolle spielen, die ein normales afferentes Signal verstärkt. Das CHS kann entweder isoliert, mit einem unbekannten auslösenden Faktor sowie negativen Untersuchungen auftreten oder aber neben einer (oder mehreren) bekannten Ursache(n) des chronischen Hustens bestehen. Die verschiedenen Phänotypen sprechen mehr oder weniger gut auf spezifische Behandlungen an, was das nur teilweise Ansprechen, das mitunter festgestellt wird, erklärt [30, 32, 35].

Therapie

Spezifische Therapien des Hustens

Akuter Husten erfordert nur selten eine nicht kausale Behandlung [36]. Auch bei chronischem Husten ist eine spezifische Therapie wegen ihrer höheren Wirksamkeit vorzuziehen. Es ist stets zu bedenken, dass bei der Ursache des Hustens häufig mehrere Faktoren zusammentreffen. Die Probetherapien sollten sich deshalb eher überlappen, als aufeinander folgen (Tab. 2).

Unspezifische Behandlungen

Die Verschreibung unspezifischer bzw. symptomatischer Antitussiva sollte mit Vorsicht und nur als letzte Option erfolgen, nachdem eine kausale Therapie versagt hat. Die Wirksamkeitsnachweise sind schwach und es können erhebliche Nebenwirkungen auftreten [17].

Zentral wirksame unspezifische Antitussiva

Codein, das als Referenzstoff angesehen wird, ist ein experimentell wirksames Antitussivum, kann jedoch beträchtliche Nebenwirkungen haben. Seine Wirksamkeit wird wegen der geringen Qualität der klinischen Studien in einer kürzlich veröffentlichten systematischen Review kontrovers diskutiert [37]. In einer Studie hat sich Morphinsulfat als wirksamer als Plazebo erwiesen [38].

Dextromethorphan ist ein nicht sedierendes Morphinderivat und ein NMDA-Antagonist (N-Methyl-D-Aspartat-Säure) auf Ebene des NTS. Obgleich es nicht die unerwünschten Wirkungen von Opiaten aufweist, besteht bei Kombination mit bestimmten Antidepressiva und Psychotropika das Risiko des Serotoninsyndroms. Bei Infektionen der oberen Atemwege zeigte eine Metaanalyse eine Verringerung der Hustenfrequenz um lediglich 12–15% [39]. Für chronischen Husten gibt es nur wenige auswertbare Studien.

Sedierende Antihistaminika der 1. Generation haben in Tierstudien hustenreizlindernde Eigenschaften gezeigt. Der genaue Wirkmechanismus ist ungewiss, aber es gibt offenbar keine Korrelation zwischen der sedierenden und der hustenreizstillenden Wirkung [17]. Ihre breite Verwendung beruht nur auf Expertenmeinungen, und die Wirksamkeit wird ausser bei der allergischen Rhinitis durch klinische Studien nicht klar gestützt. Schläfrigkeit und anticholinerge Wirkungen setzen der Verschreibung Grenzen.

Peripher wirksame unspezifische Antitussiva

Die Relevanz der Entzündungskomponente hat die Verschreibung inhalativer Kortikosteroide (IKS) als Antitussiva bestätigt. Neben dem Einsatz bei Asthma und verwandten eosinophilen Atemwegserkrankungen gibt es keine Evidenz für ihre Anwendung [17].

Mukolytika und Expektorantien werden entsprechend der Auffassung verschrieben, dass ein produktiverer Husten dessen Häufigkeit reduziere. Die Datenlage ist jedoch in keiner Weise aussagekräftig, und ein Einsatz wird nicht empfohlen [37].

Bei akuter Bronchitis haben Antibiotika keine relevante klinische Besserung gezeigt [40]. Makrolide in immunmodulierenden Dosierungen werden eingesetzt, um die Anzahl der Exazerbationen bei Bronchiektasien [41], Mukoviszidose [42] und bestimmten COPD-Patienten [43] zu reduzieren; für den Einsatz bei

Tabelle 4: Neuromodulatorische Therapien.

Wirkstoff	Eigenschaften	Studien	Dosierung	Wirkung auf den Husten
Amitriptylin	trizyklisch	prospektiv (n = 12), 2006 [45] retrospektiv (n = 18), 2015 [46] prospektiv (n = 28), 2006 [47]	10 mg 1× tgl. 10–80 mg 1× tgl. 10 mg 1× tgl.	↘ von >40% (11/12), ↘ von >75% (6/12) ↘ von >75% (14/18) ↘ Schweregrad und Frequenz von >75% (11/15)
Gabapentin	GABA-Analogon	RCT vs. Plazebo (n = 62), 2012 [48]	max. 1800 mg tgl.	Verbesserung der Lebensqualität (LCQ-Score) ↘ Frequenz und Intensität Rekrudeszenz nach Absetzen der Therapie
SB-705498	TRPV-1-Antagonist (peripherer Rezeptor)	RCT vs. Plazebo (n = 21), 2014 [49]	600 mg 1×	↘ Sensitivität des Hustenreflexes Keine Wirkung auf LCQ-Score, Schweregrad, Frequenz
AF-219	P2X3-Antagonist (peripherer Rezeptor)	RCT vs. Plazebo, Phase 2 (n = 24), 2015 [50]	600 mg 2× tgl.	↘ Frequenz von 75% Verbessert CQLQ-Score Nebenwirkungen: Dysgeusie bei 88%!

CQLQ: Cough-specific quality of life questionnaire; LCQ: Leicester cough questionnaire; TRPV-1: Transient receptor potential vanilloid-1.

Husten gibt es jedoch keine spezifischen Daten. Die Wirkung von Makroliden auf den Husten bei interstitieller Pneumopathie wird gegenwärtig auf Grundlage vielversprechender Beobachtungen (Inselspital) untersucht. Eine undifferenzierte Verabreichung von Makroliden bei chronischem Husten wird nicht empfohlen [44].

Physiotherapie

Eine physiotherapeutische Sekretdrainage mit isotonischen bzw. hypertonischen NaCl-Aerosolen kann bei Indikationen wie Bronchiektasien (auch als Folge von Mukoviszidose) wirksam sein.

Neue therapeutische Ansätze

Das Krankheitsbild CHS mündete in neue therapeutische Ansätze auf Ebene der peripheren Rezeptoren bzw. der zentralen Neurotransmission, angelehnt an die bei Nervenschmerzen verwendeten Therapien (Tab. 4) [45–50].

Gegenwärtig wird eine nicht pharmakologische Therapie entwickelt, die den Fokus auf den laryngealen Mechanismus richtet und dem Patienten in einigen Sitzungen Informationen zum Hustenmechanismus, Anleitung zur Kehlkopf- und Stimmhygiene, Atemübungen, Techniken der Hustenunterdrückung und psychoedukative Empfehlungen vermittelt. Diese Vor-

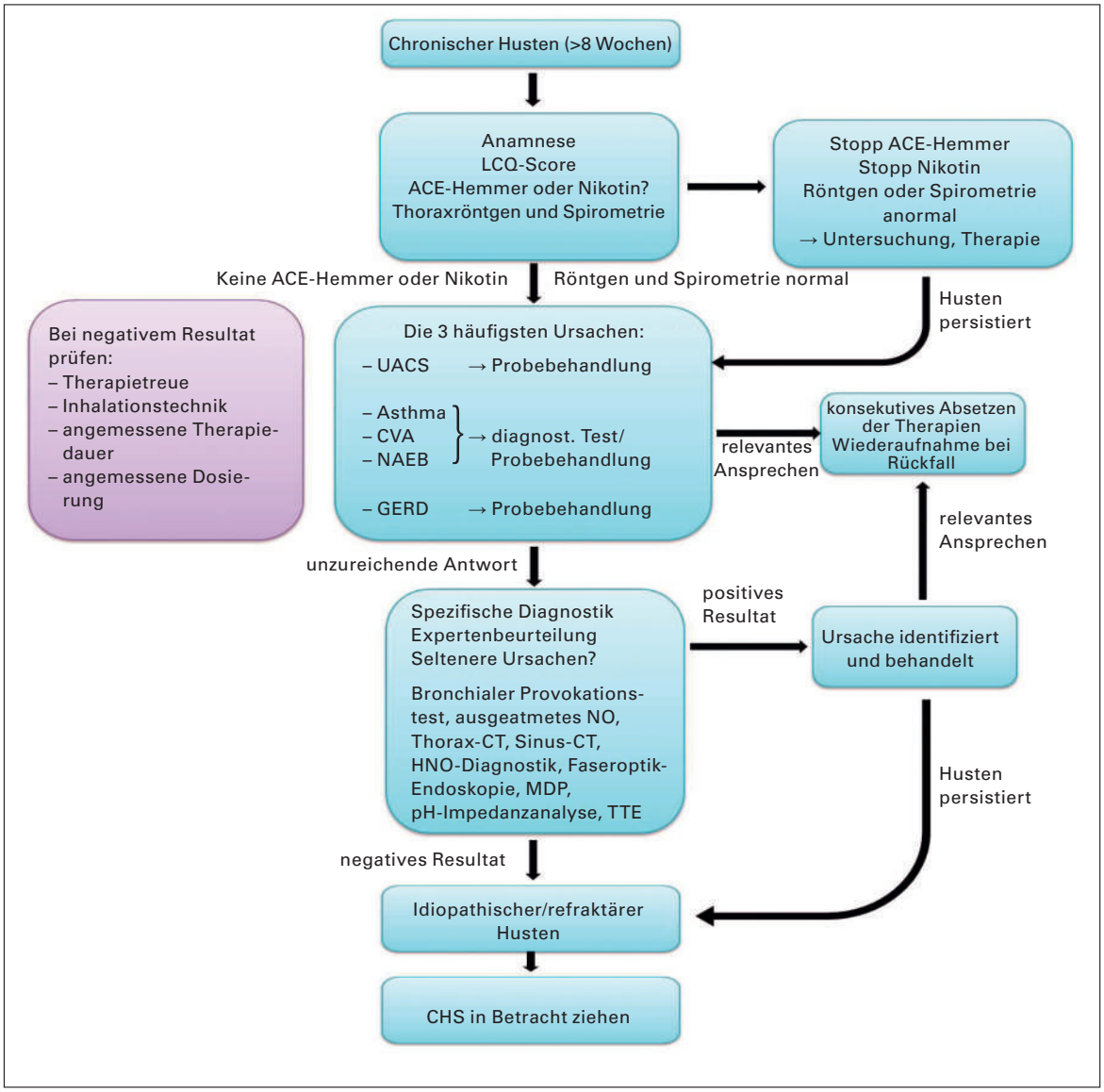

Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei chronischem Husten.
Adaptiert nach [4, 12, 31, 35].
NAEB: Nicht asthmatische eosinophile Bronchitis; CHS: Cough hypersensitivity syndrome; CVA: Cough-variant-Asthma (Husten als Asthmaäquivalent); TTE: Transthorakale Echokardiographie; ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting Enzyme-Hemmer; LCQ: Leicester cough questionnaire; GERD: Gastroösophageale Refluxkrankheit; UACS: Upper airway cough syndrome; MDP: Magen-Darm-Passage.

Korrespondenz:
Prof. Laurent P. Nicod
Service de pneumologie
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
laurent.nicod[at]chuv.ch

gehensweise hat sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie bereits bewährt und zeigte eine Besserung des Hustens und der Einschränkungen im täglichen Leben. Das klinische Ergebnis wurde bei 88% der behandelten Personen als Erfolg eingestuft, gegenüber 14% in der Kontrollgruppe [51]. Der Nutzen wurde in einer neuen Metaanalyse bestätigt [52].

Behandlung des chronischen Hustens

Die Evaluation eines chronischen Hustens beginnt mit einer detaillierten Anamnese zwecks Ermittlung eines auslösenden oder verstärkenden Faktors (Rauchen, ACE-Hemmer usw.), des zeitlichen Auftretens (saisonal, nokturnal, während der Mahlzeiten) und assoziierter Symptome. Die Anamnese reicht zwar nicht aus, eine Diagnose auszuschliessen, erlaubt aber eine Hierarchisierung der Untersuchungen und Probebehandlungen in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit. Es kommt jedoch auch vor, dass die Anamnese in keine klinische Richtung weist.

Die Behandlung des chronischen Hustens (Abb. 2) besteht in der systematischen Ermittlung einer zugrundeliegenden Ursache, deren Vermeidung oder spezifischen Behandlung, was die grössten Erfolgsaussichten hat [3, 4]. In jedem Fall bestehen die Erstmassnahmen in der Aussetzung einer bestehenden Therapie mit ACE-Hemmern, der Ermutigung zum Rauchstopp und der Durchführung eines Thoraxröntgens sowie einer Spirometrie. Bei Nichtrauchern ohne ACE-Hemmer mit normalem Röntgenbefund konzentriert sich der diagnostische Ansatz auf die drei häufigsten Ursachen (UACS, Asthma und GERD) [1, 4]. Bei unbefriedigendem Ansprechen kommen versuchsorientierte Therapien hinzu, ohne jeweils die vorherige Therapie abzubrechen, da Husten oft multifaktoriell bedingt ist. Klingt der Husten ab, werden die Therapien, solange kein Rückfall auftritt, nacheinander abgesetzt.

Bei Therapieversagen stellt sich die Frage nach einem Diagnosefehler, einem multifaktoriellen Ursprung, einer unterdosierten, zu kurzen oder nicht korrekt durchgeführten Behandlung (z.B. Inhalationstechnik) oder auch mangelnder Therapietreue. Der Generalist sollte den Patienten für weiterführende Untersuchungen zur Ermittlung seltenerer Ursachen an einen Spezialisten überweisen.

Wenn trotz dieser umfassenden Untersuchungen und einer ordnungsgemäss durchgeführten empirischen Therapie der Husten fortbesteht, ist ein CHS in Betracht zu ziehen. In diesem Fall können neuromodulatorische bzw. unspezifische Behandlungen ins Auge gefasst werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Ein akuter Husten, in den meisten Fällen Folge einer Virusinfektion, ist harmlos und bildet sich spontan zurück.
- Chronischer Husten ist stets zu untersuchen. Er kann Zeichen einer schweren Erkrankung sein und grossen Einfluss auf die Lebensqualität haben.
- Bei Nichtrauchern ohne ACE-Hemmer und mit normalem Thoraxröntgen sind die häufigsten Ursachen des chronischen Hustens das Hustensyndrom der oberen Atemwege (UACS), Asthma und GERD.
- Der Ursprung liegt häufig in einem multifaktoriellen Geschehen. Ebenso wie eine nicht ordnungsgemäss durchgeführte Probebehandlung kann auch eine multifaktorielle Ursache Grund für ein Therapieversagen sein.
- Im Falle unzureichenden Ansprechens nach einer initialen Therapie ist der Patient an einen Spezialisten zu überweisen.
- Die klassischen symptomatischen Therapien (Codein, Dextromethorphan u.a.) sind in ihrer Wirksamkeit ungewiss und setzen die Patienten dem Risiko von Nebenwirkungen aus. Sie sollten nur als Mittel der letzten Wahl eingesetzt werden.
- Das Husten-Hypersensitivitäts-Syndrom, das den therapieresistenten chronischen Husten als neurosensorische Erkrankung einstuft, eröffnet neue Perspektiven für vielversprechende Ansätze in der Pharmakologie (Amitriptylin, Gabapentin) und Physiotherapie.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanzielle oder persönliche Unterstützung im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild
© Infocus | Dreamstime.com

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch im Anschluss an den Artikel.

Literatur / Références

1. Morice AH, McGarvey L, Pavord I, British Thoracic Society Cough Guideline G. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006;61 Suppl 1:i1-24.
2. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008;371(9621):1364-74.
3. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. The European respiratory journal 2004;24(3):481-92.
4. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):1S-23S.
5. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 2003;58(4):339-43.
6. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. Chest 2002;121(4):1123-31.
7. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. Chest 2014;146(6):1633-48.
8. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. Annals of family medicine 2013;11(1):5-13.
9. www.ginasthma.org.
10. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine 1999;160(2):406-10.
11. Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. Cough 2013;9(1):12.
12. Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine 2011;183(6):708-15.
13. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. The Cochrane database of systematic reviews 2011(1):CD004823.
14. Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. Respirology 2011;16(7):1150-6.
15. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, Madanick RD, Buckmire R, Couch M, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. Alimentary pharmacology & therapeutics 2011;33(2):225-34.
16. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. The European respiratory journal 2014;44(5):1132-48.
17. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive drugs--past, present, and future. Pharmacological reviews 2014;66(2):468-512.
18. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. Chest 2013;143(3):605-12.
19. Faruqi S, Sedman P, Jackson W, Molyneux I, Morice AH. Fundoplication in chronic intractable cough. Cough 2012;8(1):3.
20. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. JAMA surgery 2013;148(7):608-15.
21. Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, French CT, Hussey VM, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. Surgical endoscopy 2002;16(4):567-71.
22. Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):180S-85S.
23. Xin-Min D, Qin-Zhi X, Yun-You D, Chun-Yan Z, Chao-Sheng P, Hao-Yong N, et al. Impact of tracheal mucosa involvement on clinical characteristics of sarcoidosis. Southern medical journal 2011;104(5):315-8.
24. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. American journal of respiratory and critical care medicine 2013;188(6):733-48.
25. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):147S-53S.
26. Chan KK, Ing AJ, Laks L, Cossa G, Rogers P, Birring SS. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. The European respiratory journal 2010;35(2):368-72.
27. Wang TY, Lo YL, Liu WT, Lin SM, Lin TY, Kuo CH, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. Cough 2013;9(1):24.
28. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. Lancet 2008;371(9621):1375-84.
29. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? Chest 2005;127(5):1710-3.
30. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. The Lancet Respiratory medicine 2013;1(5):414-22.
31. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. Journal of thoracic disease 2014;6(Suppl 7):S699-707.
32. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. Lung 2010;188 Suppl 1:S87-90.
33. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine 2004;170(12):1276-80.
34. Birring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine 2004;169(1):15-9.
35. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. The European respiratory journal 2014;44(5):1103-6.
36. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. The Cochrane database of systematic reviews 2014;11:CD001831.
37. Yancy WS, Jr., McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. Chest 2013;144(6):1827-38.
38. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine 2007;175(4):312-5.
39. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. Chest 2001;120(4):1121-8.
40. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. The Cochrane database of systematic reviews 2014;3:CD000245.
41. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in

non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380(9842):660-7.
42. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. Jama 2010;303(17):1707-15.
43. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England journal of medicine 2011;365(8):689-98.
44. Yousaf N, Monteiro W, Parker D, Matos S, Birring S, Pavord ID. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. Thorax 2010;65(12):1107-10.
45. Bastian RW, Vaidya AM, Delsupehe KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2006;135(1):17-21.
46. Bastian ZJ, Bastian RW. The use of neuralgia medications to treat sensory neuropathic cough: our experience in a retrospective cohort of thirty-two patients. PeerJ 2015;3:e816.
47. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. The Laryngoscope 2006;116(12):2108-12.
48. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380(9853):1583-9.
49. Khalid S, Murdoch R, Newlands A, Smart K, Kelsall A, Holt K, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. The Journal of allergy and clinical immunology 2014;134(1):56-62.
50. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2015;385(9974):1198-205.
51. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. Thorax 2006;61(12):1065-9.
52. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. Lung 2014;192(1):75-85.