

Ab wann wird's kritisch?

Akuter und chronischer Husten

Noch natürlicher Reflex oder schon chronisches Problem? Husten beginnt meist harmlos, kann aber auch als Krankheitssymptom einer schweren Grunderkrankung auftreten oder sogar die Krankheit selbst sein. Akutem Husten liegt in der Regel ein viraler Erkältungsinfekt zugrunde. Bei chronischem Husten, der mindestens 8 Wochen andauert, empfiehlt die Fachgesellschaft eine leitliniengerechte Stufendiagnostik.

Ludger Klimek

Bei Husten innervieren sensible Nervus-vagus-Fasern den Rachen, die Trachea und die Bronchien. Diese Fasern enthalten verschiedene Hustenrezeptortypen, die durch mechanische und chemische Reize sowie durch Entzündungsmediatoren aktiviert werden. Entsprechende Reizsignale werden über bestimmte Fasern und Ganglien zum Hustenzentrum in der Medulla oblongata geleitet, wo über Motoneurone der Hustenreflex ausgelöst wird (1–3). Möglich sind sowohl willkürlicher Husten als auch zum Teil die willentliche Unterdrückung des Hustens. Über diesen Weg lässt sich der Hustenreflex auch in der Vollnarkose ausschalten (4). Trigeminal sensible Nervenfasern der Mukosa von Nase und Nasennebenhöhlen können Husten verstärken oder reduzieren (2, 5, 6, 7). Verschiedene Entzündungsmediatoren können zu einer gesteigerten Erregbarkeit von Hustenrezeptoren führen und eine Sensibilisierung und Hyperreaktivität des Hustenreflexes bewirken. Diese Hypersensitivität von Hustenrezeptoren löst vermutlich chronischen idiopathischen Husten aus. Diverse Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege (z. B. Rhinosinusitis, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), aber auch andere chronische Reize wie Refluxkrankheit oder Medikamente) können chronischen Husten triggern (8–12).

MERKSÄTZE

- ▶ Antibiotika sind bei akutem oder subakutem Husten in der Regel nicht indiziert.
- ▶ Die Therapie bei chronischem Husten richtet sich nach der Grundkrankheit.
- ▶ Unter einigen Phytotherapeutika lassen sich Dauer und Intensität des Hustens vermindern.
- ▶ Hausmittel wie Hustenbonbons oder Honig wirken nur für die Zeit des Verweilens im Pharynx.

Akuter Husten

Häufigste Ursache des akuten Hustens ist ein viraler Erkältungsinfekt. Nach der Anamnese, die auch den Beruf des Patienten, etwaige Rauchgewohnheiten und Umweltbelastungen umfassen sollte, und nach der körperlichen Untersuchung ist das weitere Vorgehen abhängig von bedrohlichen Befunden (Alarmzeichen) wie etwa Hämoptoe, Ruhedyspnoe, Heiserkeit oder hohes Fieber. Ist dies der Fall oder gibt es Hinweise auf einen bakteriellen Infekt, schliessen sich die weitere Diagnostik und Therapie an, oft stationär. Häufiger liegen jedoch keine Alarmzeichen vor, dann sollte man technische Untersuchungen meiden. Nach 3 Wochen befragt man den Patienten, ob der Husten abgeklungen ist (13).

Subakuter Husten

Erkältungsinfekte können länger als 3 Wochen andauern. Adenoviren und Mykoplasmen oder zum Beispiel Infektionen mit Bordetella pertussis können für einen 6 bis 8 Wochen oder länger andauernden Husten sorgen. Ähnliches gilt für postvirale Rhinosinuitiden oder die infektbedingte vorübergehende bronchiale Hyperreagibilität. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) empfiehlt, 8 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 (13). Die Grenze von 8 Wochen zur Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Husten ist willkürlich gewählt. Der Algorithmus zur Diagnostik des subakuten ähnelt daher jenem des akuten Hustens: Immer wenn Alarmzeichen auftreten oder sich der Zustand verschlechtert, ist die weiterführende Diagnostik angezeigt. Nach der Initialdiagnostik eines (sub-)akuten Hustens ist eine Verlaufskontrolle nach 3 bis 8 Wochen zu empfehlen.

Chronischer Husten

Chronischer Husten ist das Symptom fast aller pneumologischen Erkrankungen wie COPD, Lungenfibrose, -tumoren

und so weiter. Rauchen oder eine chronische, oft arbeitsplatzbezogene Schadstoffexposition kann Ursache einer chronischen Bronchitis sein. Allerdings klagen Raucher seltener als Nichtraucher über chronischen Husten, weil Ersterer den Husten als «normal» empfinden. Vor weiteren diagnostischen Schritten ist daher der Effekt der Schadstoffkarenz abzuwarten. Cave: Ein Raucherhusten kann sich nach einem Rauchstopp zunächst verschlechtern, meist bessert er sich erst nach 1 bis 2 Monaten; Gleiches gilt für E-Zigaretten. Es gibt aber auch chronischen Husten ohne evidente pneumologische Erkrankung, der nicht als Symptom einer Krankheit zu deuten, sondern selbst die Krankheit ist. Dieser wird als chronischer refraktärer Husten oder chronischer Husten ohne erklärbare Ursache bezeichnet.

4 Trigger für einen solchen Husten wurden in der deutschen Leitlinie und in den internationalen Guidelines identifiziert:

1. Bei Verdacht auf einen durch ACE-Hemmer (ACE: angiotensin-converting enzyme) bedingten Husten wird die bis zu 3-wöchige probatorische Karenz (mit Ersatz des ACE-Inhibitors) empfohlen. Sistiert der Husten dann nicht, ist die Diagnostik fortzuführen. Es sollte geprüft werden, ob kardiologische und neurologische Ursachen vorliegen oder auszuschließen sind. Vor allem bei neurologischen Erkrankungen kann der Husten auf rezidivierende (Mikro-)Aspirationen zurückzuführen sein. Eine Herzinsuffizienz mit (oft auskultierbarer) Lungenstauung kann zu chronischem Husten führen, typischerweise wenn der Patient sich hinlegt: Zur Basisdiagnostik des chronischen Hustens gehören neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine Röntgenthoraxaufnahme und eine Lungenfunktionsprüfung, die wichtige Hinweise zum Beispiel auf einen Tumor oder eine Lungenfibrose und damit auf die Ursache des chronischen Hustens als Symptom geben können. Auf schwere Erkrankungen wie Lungenembolie, -karzinom oder Tuberkulose muss geachtet werden (13).
2. Liegt eine Rhinosinusitis vor, empfiehlt sich eine HNO-ärztliche Untersuchung mit Nasenendoskopie, gegebenenfalls auch mit Computertomografie oder digitaler Volumentomografie. Bei Pharyngitis/Laryngitis sollten eine Pharyngolaryngoskopie und eine Sonografie erfolgen.
3. Sodbrennen und Aufstossen weisen auf einen gastroösophagealen Reflux hin, der den chronischen Husten ebenfalls triggern kann. Die Probetherapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) ist gerechtfertigt, wenn typische Refluxsymptome wie Sodbrennen und Aufstossen bestehen. Dagegen soll bei ausschliesslich extraösophagealer Symptomatik keine PPI-Therapie erfolgen. Hier ist eine ausführliche gastroenterologische Untersuchung anzuraten, wenn Reflux als Ursache des chronischen Hustens angenommen wird (13).
4. Eine bronchiale Hyperreagibilität ohne manifeste Bronchialobstruktion (Husten als Asthmaäquivalent) wird vom Pneumologen per Methacholinprovokation nachgewiesen.

Die in der DGP-Leitlinie vorgeschlagene Stufendiagnostik stellt sicher, dass unter anderem unter Abwägung von Risiken und Nutzen einzelner Untersuchungsmethoden sowohl die Über- als auch die Unterdiagnostik vermieden werden können.

Therapie des akuten und subakuten Hustens

Liegen keine Alarmsymptome vor, ist nach Anamnese und körperlicher Untersuchung meist von einem viralen Erkältungsinfekt auszugehen. Das heisst, Antibiotika sind in der Regel nicht indiziert (15, 16), und man sollte bevorzugt symptomatisch behandeln. Surveillance-Systeme sind Bestandteil der Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie (DART 2000) (16), um die übermässige Verordnung von Antibiotika bei akuten Atemwegsinfektionen zu reduzieren (Antibiotic Stewardship) (17, 18). Obwohl der akute Erkältungshusten auch spontan abklingt, sind zur Linderung der Beschwerden pflanzliche und synthetische Präparate mit in doppelblinden, randomisierten Studien nachgewiesener Wirksamkeit zu empfehlen. Bei subakutem Husten liegt meist ein prolongierter, langsam ausheilender Virusinfekt vor, zum Beispiel nach Infektionen mit Influenza-, Adeno- oder respiratorischen Synzytialviren (RSV). Weitere mögliche Erreger sind *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumophila*, die für einen bis zu 8 Wochen anhaltenden Husten sorgen können. Die Therapie erfolgt symptomatisch (13). Ein nach akutem Atemwegsinfekt persistierender Husten ist nicht unbedingt gleichzusetzen mit einer persistierenden Infektion. Patienten mit postinfektiösem Husten aufgrund von vorübergehend gesteigerter bronchialer Hyperreagibilität sprechen gut auf inhalative Kortikosteroide an. Als Indikator gelten hier hohe FeNO-Werte (FeNO: fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid). Auch Beta-2-Sympathikomimetika können den subakuten Husten lindern (13). Bei nicht gegen Keuchhusten geimpften Kindern oder Erwachsenen, die unter dem typischen, lang anhaltenden Stakkatohusten leiden, ist an eine Bordetella-pertussis-Infektion zu denken. Der Impfschutz kann bei Adoleszenten oder Erwachsenen verloren gegangen sein. Weltweit ist das Phänomen zu beobachten, dass sich Keuchhusten-Ersterkrankungen ins Erwachsenenalter verschieben. Leider gelingt der direkte Erregernachweis (Polymerasekettenreaktion, PCR) nur selten, und die Serologie ist schwer zu beurteilen. Therapie der Wahl ist ein Makrolidantibiotikum für bis zu 10 Tage. Nach Abklingen der exsudativen Phase hat es keine Wirkung mehr. Sollte der Husten dann weiter anhalten, kann man nur symptomatisch weiterbehandeln (13).

Vorgehen bei chronischem Husten

Das therapeutische Vorgehen bei chronischem Husten richtet sich nach der Grundkrankheit. Daher seien nur einige Beispiele aufgeführt. Bei chronischer Rhinosinusitis wird die Therapie mit nasalen, im Einzelfall auch systemischen Kortikosteroiden empfohlen, bei chronischer Laryngitis und Pharyngitis mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS). Husten als Asthmaäquivalent (cough-variant asthma) spricht ebenfalls gut auf ICS an. Bei inspiratorischer und/oder expiratorischer Adduktion der Stimmbänder (vocal cord dysfunction, VCD) stehen dagegen logopädische, atem- und verhaltenstherapeutische Massnahmen im Fokus. Persistierende Infektionen der Tonsillen können ebenfalls Auslöser chronischen Hustens sein, sodass gegebenenfalls die Tonsillektomie indiziert ist. Bei gastroösophagealem Reflux in Verbindung mit chronischem Husten wird zusätzlich zur nicht medikamentösen Refluxbehandlung zunächst 3 Monate lang mit PPI behandelt. Bei Asthma und COPD sei auf die entsprechenden nationalen und europäischen Leitlinien verwiesen (13).

Symptomatische Therapie

Vor Einleitung einer rein symptomatischen Behandlung bei Husten sollte gesichert sein, dass alles entsprechend den geschilderten Strategien getan wurde, um gegebenenfalls kausal behandelbare Grunderkrankungen auszuschliessen. Natürlich lassen sich Kausalbehandlungen mit symptomatischen Massnahmen ergänzen. Optionen sind die medikamentöse Therapie und die Atemphysiotherapie. Die symptomatische Therapie mit Medikamenten folgt 2 Grundprinzipien (*Kasten*). In der Praxis werden diese Prinzipien meist vermischt: Chemisch definierte Expektoranzien wie N-Acetylcystein oder Ambroxol setzt man häufig bei akuten viralen Bronchitiden ein, selbst wenn keine Sekretretention vorliegt. Die von den Patienten subjektiv erlebte günstige Wirkung könnte auf präklinisch nachgewiesene antientzündliche, antioxidative oder lokalanästhetische Eigenschaften einiger Expektoranzien zurückzuführen sein. Insgesamt ist die Evidenzlage für chemisch definierte Expektoranzien aber schwach (13).

Phytotherapeutika

Für einige pflanzliche Expektoranzien gibt es Wirkungsnachweise aus randomisierten, kontrollierten Studien, wonach sich Dauer und Intensität des akuten Hustens im Vergleich zu Placebo reduzieren liessen. Dies gilt für Efeu (19), Cineol (20), Myrtol (21, 22) und Pelargonium sidoides (23, 24) sowie für die Kombinationspräparate aus Efeu und Thymian (25) beziehungsweise aus Primel und Thymian (26). So konnte mit einem Efeublätterextrakt bei Erwachsenen mit akutem Husten in einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie bereits nach 2 Behandlungstagen ein Unterschied beim Schweregrad des Hustens im Vergleich zu Placebo gemessen werden, auch nach 7 und nach 14 Tagen war der Unterschied signifikant. Die Dauer des Hustens konnte um mehrere Tage verkürzt werden (19). Für Cineol zeigte sich in einer doppelblinden, kontrollierten Multizenterstudie nach 4 Tagen im Vergleich zu Placebo ein signifikant verbesserter Bronchitis-Summscore (20). Ein Review der Cochrane Collaboration für Pelargonium sidoides ergab Hinweise auf die Linderung von Symptomen der akuten Rhinosinusitis und der akuten Bronchitis sowie von Erkältungssymptomen (23).

Prinzipiell ist zu beachten, dass Phytotherapeutika komplexe Wirkungen haben, also nicht nur sekretolytisch, sondern zum Beispiel auch antientzündlich, antitussiv sowie antiviral wirken können. Diese Tatsache lässt eine scharfe Trennung zwi-

schen Antitussivum und Expektorans nicht zu. Auch darf man aus der nachgewiesenen Wirkung für ein spezifisches Extrakt nicht auf die Wirkung eines ähnlichen Phytopharmakons aus der gleichen Pflanzenart schliessen. Studienergebnisse gelten stets nur für das jeweils getestete Präparat. Die Wirkung eines Pflanzenextrakts hängt unter anderem von der Herkunft und vom Anbau der verwendeten Pflanzen und Pflanzenteile, von der Extraktionsmethode sowie vom Grad der Standardisierung des Herstellungsprozesses ab. Als Goldstandard der antitussiven Therapie gelten Opiate, die an μ -Rezeptoren im Hustenzentrum binden. Bei persistierendem Husten nach Atemwegsinfekten hat sich Codein in Standarddosen jedoch als nicht wirksamer als Placebo erwiesen. Codein und Dihydrocodein haben zudem den Nachteil, dass sie in nicht vorherzusagendem Ausmass zu Morphin metabolisiert werden. Morphin selbst ist zwar vergleichsweise sicherer zu dosieren, aber nicht als Antitussivum zugelassen. Mit Ausnahme von Dextromethorphan, das zusätzlich einen peripheren Wirkmechanismus hat, sollen daher Opiate bei akutem Erkältungshusten nicht verwendet werden. Dextromethorphan kann bei quälendem trockenem Reizhusten für etwa 7 Tage verordnet werden (13).

Bei hyperämischer Schleimhautschwellung und wenn der Hustenreiz aus den oberen Atemwegen kommt, können abschwellend wirkende topische oder systemische α -Adrenergika (Pseudoephedrin) hustenstillend wirken, die in Kombination mit Antihistaminika (Triprolidin, Cetirizin) erhältlich sind (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit unter Antihistaminika!). Eine möglichst nach Antibiotogramm konzipierte parenterale Antibiose kann bei Husten infolge von Bronchiektasien diesen lindern. Zu den Hausmitteln wie Hustensirup, Hustenbonbons oder Honig (Demulzenzien) ist festzuhalten, dass sie zwar die Reizung der Hustenrezeptoren im Pharynx lindern können, aber eben nur für die Zeit des Verweilens des Zuckersirups oder der Schleimstoffe im Pharynx (13). Bei therapieresistentem Husten, etwa in der Palliativsituation, kann man als Heilversuch 2 bis 4 ml 2-prozentiges Prilocain, Xylocain oder Lidocain 2- bis 4-mal täglich mit einem elektrischen Vernebler anwenden (27). Die sekretfördernde Atemphysiotherapie hat sich bei verschiedenen Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose, COPD oder Bronchiektasien bewährt, wenngleich die Evidenz aus Studien schwach ist. Die Deutsche Atemwegsliga hat Empfehlungen zur therapeutischen Atemtherapie veröffentlicht (28).

Für den chronischen refraktären Husten oder den Husten ohne erklärbare Ursache gibt es keine zugelassenen Medikamente. «Off-label» lässt sich ein «Heilversuch» mit Gabapentin (≤ 600 mg/Tag) oder niedrigen Dosen von Amitriptylin durchführen. Die Ansprechrate liegt bei solchen Patienten bei 20 Prozent. ▲

Kasten:

Grundprinzipien der symptomatischen Therapie mit Medikamenten

- ▲ Förderung der Expektoration und damit Entlastung der Hustenrezeptoren: Protussive Therapien sind bei all jenen Grundkrankheiten angezeigt, die mit Sekretretention wie bei hypersekretorischer Bronchitis oder höhergradiger COPD einhergehen.
- ▲ Stillung des Hustenreizes: Antitussiva sind geeignet für die vorübergehende Anwendung bei unproduktivem Husten oder bei allenfalls geringen Sekretmengen (z. B. bei akuten Atemwegsinfekten, Asthma oder Lungenparenchymerkrankungen).

Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie/Interdisziplinäres
Hustenzentrum
D-65183 Wiesbaden

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «doctors today» 9/2021. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

- Dinh QT et al.: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von chronischem Husten: Neuronale Reflexe und Antitussiva [Pathophysiology, diagnostics and therapy of chronic cough: neuronal reflexes and antitussiva] [published correction appears in *Pneumologie*. 2013 Jun;67(6):3]. *Pneumologie*. 2013;67(6):327-334.
- Canning BJ et al.: Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2014;146(6):1633-1648.
- Widdicombe J: Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;270(1):2-10.
- Eccles R: Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(187):241-262.
- Tekdemir I et al.: A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat*. 1998;20(4):253-257.
- 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(2):199-205.
- Smith JA, Houghton LA: The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough*. 2013;9(1):12. Published 2013 Apr 16. doi:10.1186/1745-9974-9-12.
- Chung KF: NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:29-36.
- Choudry NB, Fuller RW: Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J*. 1992;5(3):296-300.
- Chung KF et al.: Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76-80.
- Song WJ, Morice AH: Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):394-402.
- Driessen AK et al.: Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:9-15.
- Kardos P et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie*. 2019;73(3):143-180.
- Vertigan AE 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(1):24-31.
- Colliers A et al.: How do general practitioners and pharmacists experience antibiotic use in out-of-hours primary care? An exploratory qualitative interview study to inform a participatory action research project. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023154. Published 2018 Sep 28. doi:10.1136/bmjopen-2018-023154.
- Robert-Koch-Institut, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz_node.html;jsessionid=B2B2D45CD6C6F25EF26235677F24267C.internet081
- Del Mar CB et al.: Reducing antibiotic prescribing in Australian general practice: time for a national strategy. *Med J Aust*. 2017;207(9):401-406.
- Olesen SW et al.: The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *Elife*. 2018;7:e39435. Published 2018 Dec 18. doi:10.7554/eLife.39435.
- Schaefer A et al.: 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(9):504-509.
- Fischer J, Dethlefsen U: Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9(1):25. Published 2013 Nov 21. doi:10.1186/1745-9974-9-25.
- Matthys H 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(8):700-711.
- Gillissen A et al.: A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;63(1):19-27.
- Timmer A et al.: Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD006323.
- Matthys H 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(6):1413-1422.
- Kemmerich B et al.: 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):652-660.
- 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):607-615.
- Lingerfelt BM et al.: Nebulized lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol*. 2007;5(7):301-302.
- Weise S et al.: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. *Dustri Verlag Dr. Karl Feistle* 3. erweiterte Aufl. 2019.