

# pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 11

Nr. 1

14. Januar 1989

**Hustenmittel** (M.M. Kochen) ..... 1  
Antitussiva – Hustensedativa – Opioide – Codein – Dextromethorphan – Dihydrocodein – Hydrocodon – Noscapin – Pholcodin – Zipeprol – Antihistaminika – Butamirat – Morclofon – Penoxtyverin – Benproperin – Benzonatol – Lokalanästhetika – Prenoxdiazin – Kombinierte Hustenmittel

## Übersicht

### Hustenmittel

M.M. Kochen

Manuskript durchgesehen von H. Bachofen, R. Fueter, E. Russi und J.P. Zellweger

Husten zählt zu den häufigsten Symptomen in der ärztlichen Praxis. Er ist Ausdruck eines physiologischen Schutzreflexes, welcher dazu dient, die Atemwege von übermässigen Sekretmengen oder Fremdkörpern freizuhalten.

Die Ursachen des Hustens sind so vielfältig, dass sie im Rahmen dieser kurzen Übersicht nicht im einzelnen besprochen werden können. Ein Husten kann auf eine lebensbedrohliche Erkrankung – z.B. einen Tumor oder eine schwere Herzinsuffizienz – hinweisen; viel häufiger ist das Symptom aber lediglich unangenehme Begleitscheinung einer gutartigen Luftwegsinfektion. Dass bei Personen, die länger als etwa drei Wochen oder immer wieder husten, nach einer Ursache gesucht werden muss, ist selbstverständlich.

Die beste Hustenbehandlung ist diejenige, welche die Ursache des Hustens zum Verschwinden bringt. Der Arzt sollte nicht müde werden, diese einfache Tatsache den Raucherinnen und Rauchern immer wieder in Erinnerung zu rufen. Bei Kindern, seltener auch bei Erwachsenen, ist ein Husten manchmal das einzige offensichtliche Symptom eines Asthma bronchiale und kann mit Bronchodilatoren sehr erfolgreich behandelt werden. Eine Hustenursache, deren Bedeutung bisher wohl unterschätzt wurde, ist der gastro-oesophageale Reflux;<sup>1</sup> auch hier ist eine spezifische Therapie möglich.

### Symptomatische Hustenbehandlung

Die symptomatische Hustenbehandlung ist zu einem grossen Teil Domäne der Selbstmedikation und wird von archaisch anmutenden, überwiegend irrationalen Kombinationspräparaten beherrscht. Die in diesen Kombinationen enthaltenen Substanzen sollen einerseits den Husten unterdrücken, andererseits die Expektoration fördern. Nun kann allerdings zu Recht bezweifelt werden, dass die sogenannten Expektorantien und Mukolytika je eine klinisch relevante Wirkung auf die Expektoration ausüben.<sup>2</sup> Grundsätzlich ist aber das Konzept, gleichzeitig den Hustenreflex dämpfen und das Abhusten von Sekret begünstigen zu wollen, in sich selbst widersprüchlich und kann deshalb nicht Basis einer rationalen Pharmakotherapie darstellen.

In der Regel ist es nicht sinnvoll, den Husten medikamentös zu unterdrücken, insbesondere dann nicht, wenn dadurch die Expektoration grosser Sekretmengen gehemmt wird. Patienten, bei denen die Hemmung des Hustenreflexes gefährliche Folgen haben kann, sollten auch vor dem Kauf rezeptfreier Hustensedativa gewarnt werden. Es gibt aber eine Reihe von Ausnahmen, die den Einsatz von Antitussiva rechtfertigen. Dies ist dann der Fall, wenn die Ursache eines hartnäckigen trockenen Hustens nicht spezifisch behandelt werden kann (Beispiele: fortgeschrittene Stadien von Tumoren der Luftwege; interstitielle Pneumopathien). Bei viralen Tracheobronchitiden genügen oft nicht-medikamentöse Massnahmen; Antitussiva können aber z.B. bei Patienten mit Herzkrankheiten, Hustensynkopen oder Rippenfrakturen eine wichtige symptomatische Hilfe darstellen.<sup>3</sup> Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die hustendämpfenden Medikamente (Antitussiva, Hustensedativa); Expektorantien, Mukolytika und andere «adjuvant» verwendeten Substanzen können hier nicht berücksichtigt werden. In Tabelle 1 sind die in der Schweiz als Monopräparate erhältlichen Antitussiva zusammengestellt.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Antitussiva-Monopräparate (Auswahl)

Medikamente	Markennamen (Form)*	Empfohlene Einzeldosis in mg für Erwachsene	Preis einer Einzeldosis in SFr.**
<b>OPIOIDE</b>			
Codein	Codein Knoll (Tabletten)	25 - 50	0.28 - 0.55
Codein-Retardpräparate	Codipertussin (Saft)	35	1.34
	Tricodein (Dragées)	60	0.79
Dextromethorphan	Bexin (Tabletten)	25	0.31
	Calmerphan-L (Kapseln)	25	0.66
Dihydrocodein	Paracodin (Tabletten)	20	0.26
Hydrocodon	Dicodid (Tabletten)	5 - 10	0.20 - 0.40
Noscapin	Noscalin (Lutschtabletten***)	27,6	0.64
Zipeprol	Mirsol (Lactabs)	75	0.41
<b>ANDERE ANTITUSSIVA</b>			
Benproperin	Tussafug (Dragées)	25 - 50	0.29 - 0.57
Benzonatat	Tessalon (Perlen)	100 - 200	0.24 - 0.47
Butamirat	Sinecod (Depot-Tabletten)	50	0.88
Morclofon	Nitux (Dragées)	100 - 200	0.42 - 0.85
Prenoxdiazin	Libexine (Tabletten)	100	0.42

\* Mit Ausnahme von Codein Knoll, Codipertussin, Noscalin und Tessalon sind alle erwähnten Medikamente noch in anderen Formen (z.B. als Sirup) erhältlich

\*\* Berechnet aufgrund der kleinsten Originalpackungen

\*\*\* Enthält auch Menthol, jedoch keine anderen aktiven Bestandteile.

## Opioide

Die hustendämpfende Wirkung ist eine Eigenschaft, die allen Opiumderivaten und ähnlich wirkenden Substanzen zukommt. So hemmen sowohl Morphin und Verwandte als auch synthetische Substanzen wie Methadon (z.B. Ketalgin®), Tilidin (Valoron®) und Tramadol (Tramal®) den Hustenreflex. Opioide sind *zentral wirkende* Antitussiva, d.h. sie hemmen das Husten-Reflexzentrum in der Medulla oblongata. Im Tierversuch reduzieren Morphinantagonisten (z.B. Naloxon = Narcan®) die antitussive Wirkung von Opioiden nur teilweise; es wird daher angenommen, dass Hustendämpfung und Analgesie nicht durch dieselben Rezeptoren vermittelt werden.<sup>4</sup>

### Codein

Codein gilt als Prototyp der Antitussiva, an welchem die anderen hustendämpfenden Arzneimittel gemessen werden.

Das Medikament wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert; da Codein bei der ersten Leberpassage relativ wenig metabolisiert wird, ist seine systemische Verfügbarkeit deutlich höher als diejenige von oral verabreichtem Morphin. In der Leber werden rund 10% einer Codeindosis zu Morphin demethyliert; aufgrund eines genetischen Polymorphismus erfolgt diese Umwandlung bei etwa 9% der Bevölkerung in sehr stark vermindertem Ausmass.<sup>5</sup> Normalerweise wird Codein grösstenteils von

der Leber metabolisiert; auch die aktiven Metaboliten werden hepatisch eliminiert. Im Urin finden sich fast nur inaktive Codein-Metaboliten. Die Plasmahalbwertszeit von Codein beträgt 2 bis 3 Stunden.

Die antitussive Wirksamkeit von Codein ist nicht nur durch langjährige klinische Erfahrung, sondern auch durch einige kontrollierte Vergleichsstudien belegt. Dass solche Studien zum Teil überraschende Resultate zeigten, demonstriert die Schwierigkeit, das subjektiv störende Symptom «Husten» objektiv zu quantifizieren. In einer Doppelblindstudie bei 16 Individuen mit chronischem Husten hat sich z.B. folgendes ergeben: Eine um 22 Uhr verabreichte Codeindosis von 20 oder 30 mg senkte die Hustenfrequenz und -intensität zunächst deutlich, der Husten nahm dann aber trotz einer gleichen zweiten, um 2 Uhr nachts verabreichten Dosis zwischen 3 und 4 Uhr wieder deutlich zu. Wurden dagegen zweimal 60 mg Codein verabreicht, so hielt der antitussive Effekt bis am Morgen an; dies traf auch auf die anderen getesteten Substanzen (Dextromethorphan, Dihydrocodein, Noscapin) zu.<sup>6</sup> Üblicherweise darf jedoch angenommen werden, dass sich mit einer 20 mg-Dosis eines nicht-retardierten Codeinpräparates in den meisten Fällen für etwa vier Stunden eine befriedigende Hustendämpfung erreichen lässt.<sup>8</sup> Codein-Retardpräparate sollen in Dosen von 35 mg (z.B. Codipertussin®) bis 60 mg (z.B. Tricodein®) den Husten während 12 Stunden dämpfen.

Die zur Hustenbehandlung notwendigen Codeindosen verursachen oft eine Obstipation, gelegentlich auch Brechreiz. Die codeinbedingte Atemdepression ist meistens wenig ausgeprägt und hat nur bei Patienten mit einer deutlichen Störung der zentralen Atemregulation (d.h. bei respiratorischer Globalinsuffizienz) klinische Bedeutung. Auch das Suchtpotential von Codein ist nicht sehr gross; dennoch wird Codein in der Drogenszene als Ersatzdroge verwendet.

#### *Dextromethorphan*

Dextromethorphan hat ein geringeres Suchtpotential als Codein; dieses Antitussivum kommt deshalb als Alternative zu Codein in Frage.

Etwa 2 Stunden nach oraler Verabreichung werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht; die Plasmahalbwertszeit beträgt 2 bis 2,5 Stunden.<sup>7</sup> Wie Codein wird Dextromethorphan in der Leber demethyliert. Dieser Stoffwechselvorgang ist vom gleichen Polymorphismus bestimmt wie die Debrisoquin-Hydroxylierung; da die Dextromethorphan-Stoffwechselprodukte im Urin gut nachweisbar sind, eignet sich die Substanz gut zur Bestimmung des entsprechenden Phänotyps.<sup>8</sup>

Die antitussive Wirkung von Dextromethorphan scheint ungefähr derjenigen von Codein zu entsprechen; subjektiv geben viele Patienten Dextromethorphan den Vorzug.<sup>6</sup> Beide Medikamente senken die *Hustenfrequenz* stärker als die Hustenintensität.<sup>6,9</sup> Möglicherweise hält die Wirkung von Dextromethorphan länger an als diejenige von Codein.<sup>10</sup>

Dextromethorphan gilt als vergleichsweise nebenwirkungsarm; nach schwedischen Erfahrungen verursacht das Medikament aber zum Teil erhebliche Nebenwirkungen (z.B. Somnolenz, Erregungszustände, Ataxie, Visusstörungen, Tachykardie, Nausea).<sup>11</sup> Bei Vergiftungen können Bewusstseinsstörungen oder toxische Psychosen auftreten.<sup>12</sup> Eigentlicher Missbrauch und Abhängigkeit sind jedoch sehr selten.

#### *Dihydrocodein*

Dihydrocodein (Paracodin®) hat praktisch die gleichen Eigenschaften, Vor- und Nachteile wie Codein.

#### *Hydrocodon*

Hydrocodon (Dicodid®) besitzt –mg für mg –eine stärkere antitussive Wirkung als Codein. Diese Substanz hat auch ein grösseres Suchtpotential und ist deshalb der Betäubungsmittelkontrolle unterstellt. Hydrocodon steht in seiner antitussiven und analgetischen Aktivität zwischen Codein und Morphin und ist auch als Injektionslösung erhältlich. Es eignet sich zur Behandlung eines besonders hartnäckigen Hustens, z.B. bei Karzinompatienten.

#### *Noscapin*

Auch Noscapin ist ein Opiumalkaloid, unterscheidet sich aber chemisch von den anderen Opiaten (es gehört zu den Benzylisochinolininen). Experimentelle Untersuchungen lassen annehmen, dass die Wirkung von Noscapin nicht

von den gleichen Rezeptoren wie diejenige anderer Opiate vermittelt wird.<sup>13</sup>

Nach oraler Verabreichung von Noscapin wird ein grosser Teil der resorbierten Substanz bei der ersten Leberpassage metabolisiert; die biologische Verfügbarkeit beträgt im Mittel nur etwa 30% und ist individuell sehr variabel. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 2 Stunden.<sup>14</sup>

In der bereits erwähnten Vergleichsuntersuchung mit Codein und anderen Antitussiva zeigte Noscapin in einer Dosis von 30 mg eine mindestens vier Stunden anhaltende, gute hustendämpfende Wirkung.<sup>6</sup>

Im Gegensatz zu anderen Opiaten scheint Noscapin weder eine analgetische noch eine euphorisierende Wirkung auszuüben, ist aber mit akuten Thoraxschmerzen in Verbindung gebracht worden.<sup>15</sup> Die Substanz soll nicht zur Sucht führen.

#### *Pholcodin*

Pholcodin ist ein weiteres Opiat, welches vor allem in angelsächsischen Ländern als Hustenmittel verwendet wird. Seine Eigenschaften entsprechen ungefähr denjenigen von Dextromethorphan. Pholcodin ist in der Schweiz nicht als Monopräparat erhältlich.

#### *Zipeprol*

Zipeprol (Mirsol®), ein Piperazinderivat, muss nach heutigen Erkenntnissen ebenfalls zu den Opioiden gerechnet werden.<sup>16</sup> Dieses Medikament, welches in der Schweiz als «hustendämpfendes Mukolytikum» angeboten wird, kann zur Sucht führen; bei Vergiftungen treten schwere neurologische Probleme (mit Konvulsionen) auf.<sup>17</sup>

### **Andere zentral wirkende Antitussiva**

#### *Antihistaminika*

Antihistaminika (H<sub>1</sub>-Blocker) sind in vielen kombinierten Hustenmitteln enthalten. Vereinzelt werden auch antihistaminische Monopräparate (z.B. Alimemazin = Théralène®) zur Hustenbehandlung empfohlen. Ein antitussiver Effekt dieser Substanzen könnte am ehesten auf ihrer zentral-sedierenden Wirkung beruhen, ist aber kaum dokumentiert. H<sub>1</sub>-Blocker haben anticholinergische Eigenschaften und führen zu einer erhöhten Viskosität bronchialer Sekrete; gesamthaft erscheint deshalb ihr Nutzen als Hustenmittel als sehr fraglich.<sup>18</sup>

#### *Butamirat*

Butamirat (Sinecod®) ist ein verhältnismässig wenig dokumentiertes Antitussivum, dessen Wirkung auf einem zentralen Mechanismus beruhen soll, der nicht mit der Opiatwirkung verwandt ist. Die Substanz besitzt auch bronchodilatierende Eigenschaften.<sup>19</sup>

#### *Clobutinol*

Clobutinol war bis vor kurzem auch in der Schweiz unter dem Namen Silomat® erhältlich. Nach einer frühen Vergleichsstudie soll es ähnlich wirksam wie Codein sein.<sup>20</sup>

Das Medikament kann Schwindel, Schlafstörungen, Nausea und Bauchbeschwerden verursachen.

### *Morclofon*

Auch Morclofon (Nitux®) soll zentral antitussiv und bronchodilatierend wirken, ist jedoch kaum dokumentiert.

### *Pentoxyverin*

Pentoxyverin (Carbetapentan) ist in Sedotussin® enthalten; dieses Medikament kann besonders bei kleinen Kindern zur Atemdepression führen. Ein an der Brust ernährter Säugling, dessen Mutter Sedotussin® einnahm, hat eine schwere Atemstörung entwickelt.<sup>21</sup>

## **Peripher wirkende Antitussiva**

### *Benproperin*

Benproperin (Tussafug®) soll «den Hustenreiz im afferenten Teil des Reflexbogens» hemmen. Es handelt sich um ein sehr wenig dokumentiertes Medikament.

### *Benzonatat*

Benzonatat (Tessalon®) ist schon seit vielen Jahren als peripher wirkendes Antitussivum bekannt. Es soll eine selektive Wirkung auf Dehnungsrezeptoren in der Lunge haben; seine Wirksamkeit ist aber kaum kritisch gegen Opioide geprüft worden. In einem neuen Bericht sind zwei Todesfälle mit Benzonat-Überdosen in Verbindung gebracht worden.<sup>22</sup>

### *Lokalanästhetika*

Inhalierte Lokalanästhetika dienen z.B. bei Bronchoskopien dazu, den Hustenreiz zu unterdrücken. Diese bitter schmeckenden Medikamente sind für eine längere Behandlung ungeeignet, da sie schon nach kurzer Zeit erneut appliziert werden müssen und die Gefahr einer Aspiration mit sich bringen.

### *Prenoxdiazin*

Auch Prenoxdiazin (Libexine®) wird ein peripherer Angriffspunkt («Endoanästhesie») und eine bronchodilatierende Wirkung zugeschrieben. Klinisch ist Prenoxdiazin wenig dokumentiert.

## **Schlussfolgerungen**

Bei der Hustenbehandlung gilt es in erster Linie, die Ursache des Hustens festzustellen und diese – wenn möglich – spezifisch zu behandeln. Wenn ein Medikament zur symptomatischen Hustenbehandlung eingesetzt werden soll, so kann Codein auch heute noch als Standard bezeichnet werden. Unter ärztlicher Kontrolle ist diese altbewährte Substanz nicht mit nennenswerten Risiken verbunden. Als wahrscheinlich nebenwirkungsärmere Alternativen kommen Dextromethorphan, Noscadin und Pholcodin in Frage. (Pholcodin ist in der Schweiz nicht als Monopräparat erhältlich.) Alle anderen Antitussiva sind weniger wirksam, weniger gut dokumentiert oder mit mehr Proble-

men verbunden. Die sehr zahlreichen kombinierten Hustenmittel sind als irrational abzulehnen.

## *Literatur*

- 1 J.-P. Zellweger: Schweiz. Med. Wschr. 118: 960, 1988
- 2 T.C. Medici et al.: Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 77: 1048, 1988
- 3 E. Imhof et al.: Schweiz. Med. Wschr. 118: 1067, 1988
- 4 H.-H. Hennies et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38 (II): 877, 1988
- 5 J. Desmeules et al.: Schweiz. Med. Wschr. 118: Suppl. 23: 8, 1988
- 6 H. Matthys et al.: Schweiz. Med. Wschr. 115: 307, 1985
- 7 M. Silvasti et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 25: 493, 1987
- 8 B. Schmid et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 38: 618, 1985
- 9 H. Matthys et al.: J. Int. Med. Res. 11: 92, 1983
- 10 H.A. Bickerman et al.: Am. J. Med. Sci. 234: 191, 1957
- 11 Rapport om läkemedelsbiverkningar bedömda vid kommittens sammanträde 1985 (gemäss: Arzneimittel-Telegramm Nr. 4/86: 31, 1986)
- 12 B. Katona und S. Wason: N. Engl. J. Med. 314: 993, 1986
- 13 M.O. Karlsson et al.: Eur. J. Pharmacol. 145: 195, 1988
- 14 B. Dahlström et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 22: 535, 1982
- 15 Läkartidningen 84: 4273, 1987
- 16 A.H. Ghodse und J. Edeh: in M.N.G. Dukes und L. Beeley (Herausgeber), Side Effects of Drugs Annual 12, p. 66, Elsevier Amsterdam, 1988
- 17 C. Moroni et al.: Lancet 1: 45, 1984
- 18 W.W. Douglas in A. Goodman Gilman et al. (Herausgeber), The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 623, Macmillan New York, 1985
- 19 B. Szuk et al.: Prax. Klin. Pneumol. 41: 971, 1987
- 20 W. Bohn und E. Borounik: Schweiz. Med. Wschr. 96: 329, 1966
- 21 B.J. Stier et al.: Dtsch. Med. Wschr. 113: 898, 1988
- 22 J.A. Cohan et al.: Vet. Hum. Toxicol. 28: 543, 1986

## *Mitarbeiter dieser Ausgabe:*

Prof. Dr. H. Bachofen, Pneumologische Abteilung, Medizinische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern  
Dr. R. Fueter, Pilatusstrasse 41, CH-6003 Luzern  
PD Dr. E. Russi, Medizinische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich  
Dr. J.P. Zellweger, Rue de Lausanne 87, CH-1700 Fribourg

---

# pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)  
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)  
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission  
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG  
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.