

Mukoziliäre Clearance bei COVID-19-Erkrankungen

Ein unterschätztes Gefahrengebiet in der Frühphase?

Von T. Wittig

Die COVID-19-Pandemie ist eine anhaltende, weltweite Krisensituation für die öffentliche Gesundheit. Das Atemwegssyndrom COVID-19 reicht von einer leichten Infektion der oberen Atemwege bis hin zu einer bilateralen Lungenentzündung mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und multiplem Organversagen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Es lässt sich einfach zusammenfassen: Das Leben hängt beim Menschen von der Verfügbarkeit von Sauerstoff ab [11].

PHYSIOLOGIE

Für die Ventilation ist ein ungehinderter Lufttransport entscheidend, den der Bronchialbaum sicherstellt [7]. Mukus bedeckt als wichtiger Bestandteil eines Flüssigkeitsfilms („airway surface liquid“, ASL [12], oder „airway lining fluid“ [13, 14]) die Zelloberflächen des respiratorischen Epithels und kleidet den größten Teil der Atemwegsschleimhaut distal bis etwa zur 16. Bronchiengeneration aus [10, 13, 14, 15, 16]. Diese Mukusschicht besteht aus einer niedrig-viskosen Sol-Phase, die auch als periziliäre Flüssigkeitsschicht („periciliary liquid layer“, PCL) bekannt ist, und einer darüber liegenden Gel-Phase [10, 15].

Strukturell betrachtet ist dieser Apparat aus respiratorischem Epithel und Sekret das Korrelat der mukoziliären Clearance (MCC). Die ASL-Höhe ist ein wichtiger experimenteller Parameter zur Beurteilung des Hydratationsstatus [12]. Diese aktive Atemwegsbarriere stellt gleichzeitig die vorderste Linie der unspezifischen Immunabwehr dar. Als ein bedeutsamer Schutz- und Reinigungsmechanismus für unlösliche Partikel, Gifte, Allergene und Krankheits-

erreger aus der Atemluft funktioniert sie unter physiologischen Bedingungen wie ein beständig laufendes Förderband – mit dem Mukus als Band und Billionen mundwärts schlagender Zilien als Antrieb [3, 11, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Physiologischerweise wird der Mukus durch peitschenschlagähnliche und metachrone Zilienbewegungen in Richtung Mundhöhle transportiert, wodurch auch ein Abtropfen des Bronchialsekrets nach distal in das Lumen der Alveolen verhin-

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Wie bei anderen entzündlichen Atemwegserkrankungen weist auch bei COVID-19-Patienten der (trockene) Husten darauf hin, dass die mukoziliäre Clearance (MCC) mindestens in Gefahr, wenn nicht überlastet, geschädigt oder weitgehend funktionslos ist. Husten ist ein wichtiger sekundärer Mechanismus, der erst ersatzweise die bronchiale Reinigung übernimmt, wenn die MCC ausgefallen ist.

Methode: In der Übersichtsarbeit werden Physiologie und Pathophysiologie der MCC geschildert und ihre mögliche Rolle in der Pathogenese von COVID-19 beleuchtet.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Humane und tierexperimentelle Stu-

dien sowie Autopsieberichte weisen darauf hin, dass die MCC auch für die COVID-19-Pathogenese bedeutend sein könnte. In der hausärztlichen Patientenversorgung spielt das Thema der MCC bei entzündlichen Atemwegserkrankungen eine große Rolle. Zur Behandlung sind in Deutschland Arzneimittel für die Selbstmedikation zugelassen und aufgrund hoher Studienqualität auch in den jeweiligen Leitlinien empfohlen. Ein symptomatischer Ansatz zur Stabilisierung der Atemwegsbarriere wäre auch in der ambulanten Frühphase von COVID-19 denkbar.

Schlüsselwörter: COVID-19, mukoziliäre Clearance, Husten, Mukus, Atemwegsbarriere, MCC-Enhancement

Eingereicht am 26.4.2021 – Revision akzeptiert am 27.5.2021

Dr. med. Thomas Wittig, Arzt für Allgemeinmedizin, Leiter Medizin & Klinische Forschung, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co KG, Hohenlockstedt

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.

dert wird, in denen die Zellauskleidung (Pneumozyten) zilienfrei ist [7]. Eine Mukusretention bzw. Überladung der Atemwegsoberfläche mit Mukus vor allem in diesen tieferen Bronchialabschnitten gefährdet die Gasaustauschfläche [7] und kann eine bestehende (bei Pneumonien ohnehin kritische) respiratorische Insuffizienz verstärken oder die Effektivität der Sauerstofftherapie behindern.

Die Zilienschlagfrequenz schwankt beim Menschen zwischen 10 (7) und 15 (20) Hertz [17, 19, 20, 23] und führt zu einer maximalen Geschwindigkeit der MCC von ungefähr 50–450 $\mu\text{m/s}$ bzw. 3–25 mm/min [17, 24]. Je weiter es in die feinen Verästelungen des Bronchialbaums geht, desto langsamer vollzieht sich der Mukustransport. Bei Atemwegsdurchmessern von 1–2 mm werden nur noch etwa 1 mm/min erreicht [24].

Durch diese MCC wird die Mukusschicht ständig erneuert: Während das nasale Sekret etwa alle 10 Minuten ausgetauscht wird, benötigt der Mukustransport aus den unteren Atemwegsabschnitten Minuten bis Stunden [25]. Diese hohe Umsatzrate ist eines der wichtigsten protektiven Merkmale der Atemwegsschleimhaut und unterstreicht ihre zentrale, ja lebenswichtige Rolle als Schutz- und Reinigungsmechanismus vor mikrobiellen Atemwegsinfektionen [15, 25, 26].

PATHOPHYSIOLOGIE

So raffiniert und effektiv der Schutzmechanismus der MCC ist – seine Widerstandskraft ist begrenzt. Wird der Mechanismus gestört, genauer gesagt, kommt es zur ziliären Dysfunktion, ist die respiratorische Abwehr geschwächt.

In Folge einer Atemwegsinfektion bzw. -entzündung kommt es häufig zu Hyperplasie und Hypertrophie von Becherzellen und seromukösen Drüsen mit verstärkter (zäher) Mukusproduktion [10, 27, 28], die die MCC überlastet mit der Folge einer Überladung bzw. Überflutung [29] der Atemwegsoberfläche mit Mukus. Über wie viel Mukus sprechen

wir hier eigentlich? Man geht in den unteren Atemwegen beim Gesunden von einer täglichen Mukusproduktion von weniger als 10 (50) ml pro Tag aus [24, 30, 31, 32], aber bei einer Bronchitis kommen schnell mal 300–400 ml am Tag zusammen [32]. Bei schweren COVID-19-Verläufen sind exzessive Mukusüberladungen berichtet worden [7, 8, 10, 33, 34, 35].

HUSTEN ALS SIGNUM MALUM

Zwischen der Häufigkeit von Hustenattacken und zunehmend eingeschränkter MCC besteht ein direkter Zusammenhang [36]. Husten ist damit ein wichtiger sekundärer Mechanismus, der teilweise die bronchiale Reinigung ersetzen kann, wenn die MCC ausgefallen ist [18].

So tritt Husten vermehrt bei entzündlichen Atemwegsinfekten wie Erkältungen, Rhinosinuitiden, Bronchitiden auf und es ist ein typisches Symptom, das (hospitalisierte) COVID-19-Patienten in 42% bis zu 86% der Fälle beklagen [2, 37, 38, 39, 40]. Ist das respiratorische Sekret noch sehr dünn, dann kann es beim „Reinigungshusten“ nicht mitgerissen werden und es imponiert ein trockener Husten; die Schädigung des mukoziliären Apparates ist jedoch bereits eingetreten. Erst bei entzündungsbedingt größerer Schichtdicke können die beim Hustenstoß auftretenden Scherkräfte den Mukus vom Epithel lösen bzw. mitreißen und so teilweise den Ausfall der MCC ausgleichen [24]. Das Auftreten von besonders hartnäckigem Mukus kann darauf hindeuten, dass auch Keulenzellen („club cells“) mit dem Virus infiziert sind, was zu einer weiteren Obstruktion beiträgt [3, 10].

Der Husten als nachgeschalteter Reinigungsmechanismus ist jedoch nur zwischen Larynx und der 5.–6. Bronchiengeneration effektiv, weil sich nur in diesem Abschnitt Hustenrezeptoren finden, die den Husten auslösen; distal der 5.–6. Bronchiengeneration gibt es keine Hustenrezeptoren, um einen Hustenreflex zu initiieren [29]. D.h., dass von dort das Sekret aus den peripheren Anteilen

Infobox 1 „Hundertjährig über Nacht“ [43]

Bei einer Bronchitis sinkt die mukoziliäre Clearance auf ein Niveau von 15%, was der physiologischen Leistung von Hundertjährigen entspricht [24]. Bei ansonsten gesunden Erwachsenen kann dieser Schaden durch eine angemessene Behandlung innerhalb von Wochen wieder gutgemacht werden, aber im Allgemeinen erhöht er das Risiko von Sekundärinfektionen und die Pneumonie ist der Schrecken des Hundertjährigen [44, 45]. Alter ist zudem ein gut belegter Risikofaktor für das Auftreten schwerer Atemwegssymptome und der Sterblichkeit durch COVID-19 für ältere Menschen [46] und unter anderem mit gestörter Integrität des Atemwegsepithels assoziiert [13, 14].

nur durch die MCC gefördert werden kann [29]. In der entzündeten Schleimhaut sind die Hustenrezeptoren zwar verstärkt aktiv, dieser Husten hat jedoch keine Reinigungswirkung [41].

Die kleinen Bronchien in diesem Abschnitt sind ein besonderes Gefahrengbiet als letzter Streckenabschnitt des Lufttransportes vor den Bronchiolen (Gasaustausch), deren Offenhalten oder medikamentöse Aufrechterhaltung/Wiederherstellung aufgrund der anatomischen Lage besonders wichtig ist. Ferner ist diese Region pathophysiologisch besonders wichtig, da sie die letzte Barriere darstellt, die ein Übergreifen der Infektion auf die Alveolen verhindert [3]. Ihre Lumina haben Durchmesser von weniger als 3 mm und sie haben somit keine konduktiven Reserven, wenn die Mukosa infolge der Entzündung das Lumen einengt oder die Transportwege nach distal durch Mukusretention verlegt werden – bei den geringen Durchmessern müsste der Patient klinisch nicht mal auffällig verschleimt wahrgenommen werden. Diese anatomische Lage erklärt auch, warum deren Offenhalten oder medikamentöse Aufrechterhal-

tung/Wiederherstellung im Therapieverlauf entscheidend sein kann. Ab der 17. Generation beginnt der Bereich, in dem der Gasaustausch schon möglich ist. Hier heißen die kleinen Bronchialäste Bronchiolen und ihr Durchmesser ist geringer als 1 mm. Die 23. Generation wird dann von den Alveolen gebildet [16] und hier hat jedes Bronchiolenende noch mal knapp 40 solcher (alveolären) Ausstülpungen [32]; dieser Bereich deckt eine Fläche von 70 qm ab [42] (siehe auch **Infobox 1**).

MCC UND COVID-19

Bei COVID-19 wird allgemein angenommen, dass eine unkontrollierte Entzündung („Hyperinflammation“) am Schicksal des Patienten beteiligt ist [7, 47, 48] und das Identifizieren proinflammatorischer Schlüsselzytokine wurde besonders bei kritisch erkrankten Patienten intensiv untersucht [7, 48]. Ein ambulanter SARS-CoV-2-positiver Patient, der hustet (und damit symptomatisch wird), zeigt diese durch sein Immunsystem bewerkstelligte Entwicklung zur COVID-19-Erkrankung an.

Zu diesem Zeitpunkt befindet sich die Immunpathogenese jedoch noch in der Frühphase, aber der Schaden am Epithel als Folge einer Zytokinausschüttung [1] ist eingetreten und als Komplikation droht prinzipiell die (hyperinflammatorische) Spätphase der Infektion mit weiterer und dann auch alveolärer Epithel- und Endothelzellschädigung, die für 15% der Patienten eine (voll)stationäre, mitunter auch intensivmedizinische Behandlung erforderlich macht [5, 7, 9, 37, 38, 49, 50].

In der öffentlichen Wahrnehmung hingegen assoziiert man die COVID-19-Erkrankung häufig nur mit dem Vollbild in der Spätphase und das Hauptaugenmerk liegt auf den Lungen mit ihren funktionellen Alveoläreinheiten [6]. Deshalb ist es wichtig zu betonen, dass die SARS-CoV-2-Infektion nicht nur auf die Lungen zielt, sondern primär eine Atemwegserkrankung ist, bei der die muköse Barriestörung der Atemwegs-

schleimhaut das frühe klinische Bild bestimmt und entzündliche Wandverdickungen regelmäßig berichtet werden [6, 51, 52, 53].

Die intakte MCC verhindert die Partikelansammlung und den Sekretstau in den Alveolen. Autopsiebefunde von COVID-19-Patienten, aber auch experimentelle Studien weisen darauf hin, dass die SARS-CoV-2-Replikation vornehmlich in den Epithelzellen der oberen und unter Atemwege sowie in den Lungenalveolen erfolgt [54, 55, 56]. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass Virusmaterial bei gestörter Klärfunktion leicht den Weg in die Tiefen der eigenen Lunge findet [13, 14]; letzteres könnte bei fulminanten Verläufen von COVID-19 eine Rolle spielen [14].

Humane und tierexperimentelle Studien

Rekonstituierte Infektionsmodelle mit Bronchialepithelzellen machten die Zilienzellen als bevorzugte Schädigungsorte erkennbar, während die Becherzellen in manchen [57, 58, 59, 60], aber nicht allen Studien betroffen waren [51, 54, 60].

- Eine Arbeitsgruppe der Virus & Immunity Unit am Pasteur Institut in Paris untersuchte die SARS-CoV-2-Infektion sowohl in einem rekonstituierten Modell mit humanen Bronchialepithelzellen als auch in vivo mit syrischen Hamstern [51]; Studien in diesem Tiermodell sind der Goldstandard zur Simulation klinischer und pathologischer Manifestationen von COVID-19 [61]. Diese Untersuchungen bestätigten: Bei der SARS-CoV-2-Infektion werden die zilienträgenden Zellen geschädigt mit der Folge einer bedeutsamen Verschlechterung des mukoziliären Transportes. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten zudem massenhaft Viruspartikel an der Zellmembran [51]. Auch in den Atemwegen der syrischen Hamster zeigten sich Schädigungsmuster in der Zilienschicht, die in den Trachealabschnitten mit partiellen oder kompletten

Verlusten der Zilien („shedding“) einhergingen und in einer weitgehend funktionseingeschränkten MCC resultierten [51].

- Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe an der Universität von North Carolina inokulierte unter Laborbedingungen SARS-CoV-2-Viren in humane Bronchialepithelzellen und zeigte vergleichbare elektronenmikroskopische Befunde von der Lähmung des Ziliarepithels bis zum flächigen Verlust der Mukusschicht bzw. deren Reduktion auf Mukusreste, die wie Strähnen nur noch den Zilienspitzen auflagen [62]. Auch hier fielen dicht gepackte SARS-CoV-2-Viruspartikel (Virionen) an den Zelloberflächen und zwischen den Zilien auf [62].
- Der Saccharin-Clearance-Test ist ein etabliertes Testverfahren zur quantitativen Beurteilung der MCC. In eine türkische Studie wurden 40 COVID-19-Patienten mit noch milden Symptomen und 40 gesunde Teilnehmer (29 Frauen, 51 Männer, Altersdurchschnitt 45 Jahre) eingeschlossen und der Saccharin-Test durchgeführt. Schon hier zeigte sich im Mittel eine Verlängerung der nasalen Clearancezeit um +63,5% ($p < 0,001$) bei den COVID-19-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [63].
- Diese Ergebnisse bestätigte eine andere türkische Arbeitsgruppe mit einer Studie im gleichen Design. Auch hier wurde bei 40 COVID-19-Patienten ebenfalls mit noch milden Symptomen und 40 gesunden Teilnehmern (44 Frauen, 36 Männer, Altersdurchschnitt 37 Jahre) ein Saccharin-Test durchgeführt. Die nasale Clearancezeit verlängerte sich im Mittel sogar um +89,5% ($p < 0,001$) bei den COVID-19-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Teilnehmer [64].

Diese oben beschriebenen Befunde weisen auf einen Pathomechanismus hin, der die Virusausbreitung im Bronchialbaum fördert und das Risiko von Sekun-

Infobox 2 Autopsieberichte

Interessanterweise wurden in Autopsieberichten große Mengen einer grau-weißen viskosen Flüssigkeit in den Lungen von COVID-19-Patienten gefunden [7, 8, 33, 34, 35]. Auch die Bildung von Schleimpfropfen wurde bei COVID-19-Patienten beschrieben, was bei einem signifikanten Anteil dieser Patienten zu einer Atemwegobstruktion mit nachfolgendem Lungenversagen führte [10]. Studien mit computertomografischer Bildgebung der Lungen berichteten bei zwei Dritteln (64%) der COVID-19-Patienten von pathologischen Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolarsäcken [10] und schwere Tracheitiden wurden bei einem Drittel (33%) der COVID-19-Autopsien nachgewiesen [65].

därinfektionen bei COVID-19-Patienten erhöhen könnte. Die französischen Autoren betonen in ihrer Schlussfolgerung, dass der Zilienverlust auch eine Rolle in der COVID-19-Pathogenese spielen könnte, da eine geschädigte MCC am Ort der SARS-CoV-2-Replikation die virale Ausbreitung innerhalb der Atemwege beschleunigen könnte [51]. Gestörte Zilienbewegungen könnten den Transport freigesetzter Virionen in Richtung Pharynx verlangsamen und den Zugang des Virus zu tieferen Regionen des Bronchialbaums erleichtern [51]. Auf diese Dynamik aus einer überlasteten, geschädigten oder weitgehend funktionslosen MCC weisen auch andere Autoren hin [13, 14] (siehe auch **Infobox 2**).

AUSBLICK

Wie bei anderen entzündlichen Atemwegserkrankungen weist auch bei COVID-19-Patienten der (trockene) Husten darauf hin, dass die MCC mindestens in Gefahr, wenn nicht überlastet, geschädigt oder weitgehend funktionslos ist. Husten ist ein wichtiger sekundärer Mechanismus, der erst ersatzweise die bronchiale Reinigung übernimmt, wenn die MCC ausgefallen ist.

Insbesondere der Husten weist schon in der Frühphase auf die Atemwege bzw. die Zilienfunktion als proximalen Schädigungsort hin, dem mehr Gehör zuteilwerden sollte. Verschiedene Autoren wiesen bereits an anderer Stelle darauf hin, dass In-vivo-Studien zur klinischen Auswirkung einer verbesserter Zilienfunktion und verstärkten MCC bei Atemwegsinfekten noch zu wenig Aufmerksamkeit besitzen würden [3, 15].

Aus zellbiologischer Sicht ist zu betonen, dass Natrium- und Chloridkanäle eine zentrale Rolle bei der Regulierung der MCC spielen [6]. Hierbei wird die MCC durch ein perfektes Gleichgewicht zwischen Sekretion (Chlorid) und Reabsorption (Natrium) gesteuert, was die Schlüsselrolle für das Wechselspiel zwischen Ziliarfunktion und Hydratation dieses „faszinierenden Mukoziliarapparates“ herausstreicht [3].

Es darf ferner nicht vergessen werden, dass eine adäquate Hydratation der Mukusschicht für eine funktionierende MCC von entscheidender Bedeutung ist [12]. Dies steht im Einklang mit den Empfehlungen anderer Forschergruppen, dass man sich bei der Behandlung von COVID-19 zusätzlich auf die Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Atemwegschleimhaut konzentrieren sollte [13, 14].

Mit großer Spannung werden daher die Ergebnisse der COVARI-Studie (EU-DRA-CT Nr. 2020-003779-17) erwartet [66]. Soweit dem Autor bekannt ist, handelt es sich um das einzige in Deutschland zugelassene Phytotherapeutikum, das hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer COVID-19-Erkrankung im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) untersucht wird.

Das hier hervorgehobene „MCC-Enhancement“ ist für ELOM-080 aus zahlreichen In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen unter Nicht-SARS-CoV-2-Bedingungen bekannt [12, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77] und somit erfüllt der Wirkstoff die oben genannten phar-

makodynamischen Anforderungen bis hin zu zellbiologischen Details.

Ferner begründet es die Rationale der COVARI-Studie. Hierbei handelt es sich um eine explorative Studie im randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenvergleich, deren Rekrutierung im Januar 2021 an deutschen (Universitäts-) Kliniken begann und anhält. Eingeschlossen werden männliche und weibliche COVID-19-Patienten im Erwachsenenalter mit respiratorischer Insuffizienz, deren Sauerstoffpflichtigkeit eine stationäre Behandlung auf einer Isolierstation erforderlich macht und für deren Kompensation zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Sauerstoffgabe über eine Nasenbrille noch als ausreichend angesehen wird. Diese Patienten erhalten eine orale Therapie mit ELOM-080 oder Placebo über 14 Tage zusätzlich zu den zentrumsüblichen Therapieschemata für COVID-19. Die primären und sekundären Endpunkte wurden im Einklang mit mittlerweile etablierten Scores [78] und den aktuellen ICMRA-Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA [79] gewählt.

Ein Studienkonzept allein im ambulanten Bereich erschien zum Zeitpunkt der Studienplanung wenig aussichtsreich, da seinerzeit die Organisation der COVID-19-Bekämpfung überwiegend über Gesundheitsämter erfolgte.

Fazit für die Praxis

Bei ambulanter Versorgung muss die Isolierung infizierter Personen von nicht infizierten Personen ganz klar gewährleistet sein, aber hierauf begrenzte sich der offizielle Empfehlungsrahmen unter Beteiligung von 28 Fachgesellschaften bislang [80].

Das ist in gewisser Weise nachvollziehbar, denn es gehört zu deren etabliertem Leitbild, nur Therapien zu empfehlen, von denen es bereits eine wissenschaftliche Evidenz gibt. Diese jedoch möglichst widerspruchsfrei und robust zu generieren, kostet viel Zeit, mitunter Jahre, die im hausärztlichen Alltag oder

in besonderen klinischen Situationen nicht immer zur Verfügung steht oder in geeigneter Weise überbrückt werden muss. Dieses Dilemma ist den Hausärztinnen und Hausärzten durchaus bewusst [81] und sie fühlen sich damit merklich unwohl [38].

Für die MCC mag einschränkend hinzukommen, dass die Beurteilung und Quantifizierung pulmonaler Selbstreinigungsmechanismen noch keinen Eingang in die klinische Routinediagnostik gefunden hat [82]. Störungen der MCC werden daher über hinweisgebende Symptome klinisch gestellt und dies begründete zum Teil schon in Vor-Coronazeiten den Mangel an experimenteller Exaktheit und Genauigkeit der Diagnosestellung in Rahmen einer klinischen Prüfung.

Dennoch spielt das Thema der MCC bei entzündlichen Atemwegserkrankungen in der hausärztlichen Patientenversorgung durchaus eine große Rolle. Hier kann eine Behandlungsindikation durchaus gegeben sein, die eine effektive und verträgliche Therapie auch in der ambulanten Frühphase der COVID-19-Erkrankung mit noch milder oder moderater Symptomatik verlangt. Die Bedeutung der MCC kann auch daran abgelesen werden, dass so genannte „long hauler“ (Long COVID oder Post-COVID-Syndrom), also Patienten, die Wochen bis Monate nach einer COVID-19-Erkrankung noch Symptome aufweisen, den Husten mitunter „lange mit sich herumschleppen“ [83].

In Deutschland sind für gleiche Erkrankungsbilder der jeweiligen Organsysteme (z.B. akute virale Bronchitis) Arzneimittel für die Selbstmedikation zugelassen und aufgrund hoher Studienqualität auch in den jeweiligen Leitlinien empfohlen [84, 85, 86]. Dabei geht es nicht um eine Konkurrenz zu Therapieansätzen mit erkrankungsmodifizierender Wirkung wie z.B. Remdesivir, Dexamethason oder ggf. Passivimmunisierungsverfahren, die ohnehin nur für stationäre Behandlungen empfohlen werden, sondern um einen symptomati-

schen Ansatz zur Stabilisierung der Atemwegsbarriere in der ambulanten Frühphase. Eine vorläufige Übernahme dieser Empfehlungen bei anderen Atemwegserkrankungen ist mangels COVID-19-spezifischer klinischer Daten daher für Präparate zu erwägen, für die belegt ist, dass sie (bronchiale) Dysfunktionen der mukoziliären Clearance durch das „MCC-Enhancement“ korrigieren können [6, 11, 66].

Title:

Mucociliary clearance in COVID-19 – an underestimated danger area in early phase of disease?

Abstract:

Background: As with other inflammatory diseases, the (dry) cough in COVID-19 patients indicates that mucociliary clearance (MCC) is at least at risk, if not overloaded, damaged or largely inoperable. Coughing is an important secondary mechanism that only takes over bronchial cleansing as a replacement if the MCC has failed.

Method: The review article describes the physiology and pathophysiology of MCC and its possible role in the pathogenesis of COVID-19.

Results and Conclusions: Human and animal studies as well as autopsy reports indicate that MCC could also be important for the COVID-19 pathogenesis. In primary care, MCC plays a major role in inflammatory respiratory diseases. In Germany, drugs for self-medication are approved for treatment and, due to the high quality of studies, are also recommended in the respective guidelines. A symptomatic approach to stabilize the airway barrier would also be conceivable in the early outpatient phase of COVID-19.

Keywords:

COVID-19, mucociliary clearance, cough, mucus, airways barrier, MCC enhancement

Interessenkonflikt

Der Autor ist Leiter der Abteilung Medizin & Klinische Forschung der G. Pohl-Boskamp GmbH & Co KG, Hohenlockstedt.

LITERATUR

1. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and respiratory system disorders: current knowledge, future clinical and translational research questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(11): 2586–2597.
2. Dreher M, Kersten A, Bickenbach J, et al. The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 271–278.
3. Gentzsch M, Rossier BC. A pathophysiological model for COVID-19: critical importance of transepithelial sodium transport upon airway infection. *Function (Oxf)* 2020; 1(2): zqaa024.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical charac-

teristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720.

5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395, 497–506.
6. Lidington D, Bolz SS. A scientific rationale for using cystic fibrosis transmembrane conductance regulator therapeutics in COVID-19 patients. *Front Physiol* 2020; 11: 583862.
7. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020; 111: 102452.
8. Wang Y, Zhang M, Yu Y, Han T, Zhou J, Bi L. Sputum characteristics and airway clearance methods in patients with severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(46): e23257.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062.
10. Khan MA, Khan ZA, Charles M, et al. Cytokine storm and mucus hypersecretion in COVID-19: review of mechanisms. *J Inflamm Res* 2021; 14: 175–189.
11. Adivitiya, Kaushik MS, Chakraborty S, Veleri S, Kateriya S. Mucociliary respiratory epithelium integrity in molecular defense and susceptibility to pulmonary viral infections. *Biology* 2021; 10(2): 95
12. Lai Y, Dilidaer D, Chen B, et al. In vitro studies of Myrtol on upper airway physiology pertaining to mucociliary clearance. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28(3): 244–248.
13. Edwards DA, Ausiello D, Salzman J, et al. Exhaled aerosol increases with COVID-19 infection, age, and obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(8): e2021830118.
14. Schlenger RL. SARS-CoV-2: Was Superspreader auszeichnet. *Dtsch Arztebl* 2021; 118(11): A-572 / B-481.
15. Kuek LE, Lee RJ. First contact: the role of respiratory cilia in host-pathogen interactions in the airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 319(4): L603–L619.
16. Lang H. Beatmung für Einsteiger. Springer, Berlin, Heidelberg 2020.
17. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006; 115(9) Suppl. 196: 20–26.
18. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; 34(3):171–177.
19. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: a028241.
20. Hauck RW. Welche Rolle spielen Infektionen für die Zilienfunktion? Atemwegs- und Lungenerkrankungen 2017; 43(6): 257–262.
21. Spassky N, Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 423–436.
22. Uz U, Günhan K, Cohen N. Clinical assessment of mucociliary disorders. In: Cingi C, Muluk NB (eds). All around the nose. Springer Nature Switzerland AG, Cham 2020, pp 103-108.
23. Beule AG. Funktionen und Funktionsstörungen der respiratorischen Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. *Laryngorhinootologie* 2010; 89: 515–534.
24. Köhler D, Vastag E. Bronchiale Clearance. *Pneumologie* 1991; 45: 314–332.

25. Chatterjee M, van Putten JPM, Strijbis K. Defensive properties of mucin glycoproteins during respiratory infections – relevance for SARS-CoV-2. *mBio* 2020; 11: e02374-20.
26. Cone RA. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 75–85.
27. Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: Mucoactive agents. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7S: S215–S219.
28. Whittsett JA. Airway epithelial differentiation and mucociliary clearance. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15 (Supplement 3): S143–S148.
29. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie* 2010; 64 (11): 701–11.
30. Hess DR. Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques, and practice. *Respir Care* 2007; 52(10): 1392–1396.
31. Windisch W, Geiseler J, Simon K, Waltersperger S, Dreher M: German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation – Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration* 2018; 96: 171–203.
32. Beeh KM. Die atemberaubende Welt der Lunge. Heyne, München 2018.
33. Nanshan Z. Covid-19 autopsy shows lungs full of mucus, different from SARS. *GNews* 2020. <https://gnews.org/117624/?fbclid=IwAR08Us9CBFnl4noKNeP3E7rc5enHumJQ2tce9yVIMGdPcZuGCoDnKLnP0> (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
34. Wang HJ, Du SH, Yue X, Chen CX. Review and prospect of pathological features of corona virus disease. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2020; 36(1): 16–20.
35. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569–1578.
36. Köhler D. Physiologie und Pathophysiologie des Hustens. *Pneumologie* 2008; 62: S14–S17.
37. STAKOB. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28.04.2021. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
38. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Pömsl J, Scherer M. Neues Coronavirus (SARS-CoV-2) – Informationen für die hausärztliche Praxis. DEGAM S1-Handlungsempfehlung AWMF-Register-Nr. 053-054. Stand 30/04/2021 (Version 18). https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-054%20SARS-CoV-2%20und%20Covid-19/Publikationsdokumente/053-054L_Neues%20Coronavirus_V17.pdf (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
39. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *A Review. JAMA* 2020; 324(8): 782–793.
40. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidedance, 27 May 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
41. Langhorst J, Wurglics M, Ude C. Atemwegsinfekte und Husten – Evidenzbasierte Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln. *MedLearning* 2020. https://cme.medlearn-ing.de/schwabe/pelargonium_husten_rez1/index.htm.
42. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest* 2002; 109: 571–577.
43. Beeh KM. Persönliche Mitteilung. Januar 2021.
44. Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, Hall S, Higginson IJ, Gao W. Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010. *PLoS Med* 2014; 11(6): e1001653.
45. Müller T. Die Pneumonie ist der Schrecken des Hundertjährigen. *MMW Fortschr Med* 2014; 156(13): 6
46. Schetelig J, Baldauf H, Wendler S, et al. Risk factors for a severe course of COVID-19 in persons aged 18 to 61. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 288–289.
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ: HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034.
48. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 363–374.
49. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(25): 2451–2460.
50. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–474.
51. Robinot R, Hubert M, de Melo GD, et al. SARS-CoV-2 infection damages airway motile cilia and impairs mucociliary clearance. *Institut Pasteur, Paris, France. bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.06.328369v1.full.pdf> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021). Supplementary material: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/10/06/2020.10.06.328369/DC1/embed/media-1.pdf?download=true> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
52. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15(5): 700–704.
53. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420–422.
54. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020; 182(2): 429–446.
55. Hui KPY, Ching RHH, Chan SKH, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of influenza virus: an analysis of human airway organoids and ex-vivo bronchus cultures. *Lancet Respir Med* 2018; 6(11): 846–854.
56. Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020; 30(6): 541–543.
57. Mulay A, Konda B, Garcia G, et al. SARS-CoV-2 infection of primary human lung epithelium for COVID-19 modeling and drug discovery. *bioRxiv [Preprint]* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174623v1.full.pdf> (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
58. Pizzorno A, Padey B, Dubois J, et al. In vitro evaluation of antiviral activity of single and combined repurposable drugs against SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 2020; 181: 104878.
59. Ravindra NG, Alfajaro MM, Gasque V, et al. Single-cell longitudinal analysis of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelium identifies target cells, alterations in gene expression, and cell state changes. *PLoS Biol* 2021; 19(3): e3001143.
60. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727–733.
61. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Antiviral treatment of SARS-CoV-2-infected hamsters reveals a weak effect of favipiravir and a complete lack of effect for hydroxychloroquine. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.159053v1.full.pdf> (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
62. Ehre C. SARS-CoV-2 infection of airway cells. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 969.
63. Kopal M, Kurt E, Altuntas EE, Dogan F. Assessment of mucociliary clearance as an indicator of nasal function in patients with COVID-19: a cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1–6.
64. Baki A, Damlaça Ş, Yıldız M, Gündoğar S, Cırık AA. Evaluation of nasal function in patients with COVID-19: nasal secretion, nasal clearance, and SNOT-22 score. *B-ENT* 2020; 16(3): 148–152.
65. Farooqi FI, Morgan RC, Dhawan N, Dinh J, Yatzkan G, Michel G. Airway hygiene in COVID-19 pneumonia: treatment responses of 3 critically ill cruise ship employees. *Am J Case Rep* 2020; 21: e926596.
66. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Klinisches Studienregister in der Kategorie „COVID-19“. A clinical trial to assess the efficacy and safety of PB432 in COVID-19 positive inpatients with acute respiratory insufficiency (ARI). COVARI-study. DRKS00024585. *EudraCT* 2020-003779-17. <https://clinicalsite.org/~dzif/de/cat/2097/trial/4507> (zuletzt abgerufen am 4.6.2021).
67. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Der Einfluss des pflanzlichen Sekretolytikums GeloMyrtol® forte auf die mukoziliäre Clearance der Kieferhöhle. *Laryngorhinootologie* 1995; 74:733–737.
68. Kaschke O, Behrbohm H, Sydow K. The influence of a secretolytic drug on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *J Rhinol* 1997; 4: 29–33.
69. Wittig T. Myrtol standardized. *A Clinical Documentation. 1st English Edition. Ergebnisse Verlag, Hamburg* 2005.
70. Kwok PW. The effects of GeloMyrtol forte on human ciliary beat frequency and intracellular cyclic adenosine monophosphate in vitro (master's thesis). <http://hdl.handle.net/10722/131697> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
71. Han D, Wang N, Zhang L. The effect of Myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 610–614.
72. Wang H, Han DM, Song XH, Zhang W, Zhang L. Effects of Myrtol standardized on human nasal mucociliary transport. *Journal of Capital Medical University* 2009; 30:62–65.
73. Begrow F, Böckenholt C, Ehmen M, Wittig T, Verspohl EJ. Effect of Myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary

- beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther* 2012; 29: 350–358.
74. Li YY, Liu J, Li CW, et al. Myrtol standardized affects mucociliary clearance. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 7: 304–311.
75. Deitmer T. Destillat rektifizierter ätherischer Öle aktiviert die Zilienschlagfrequenz und verbessert die Fluidität des Sekrets. Sonderdruck Deutscher Ärzteverlag 2014; 1–4.
76. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol standardized a new alternative toward antibiotics? *Pharmacogn Rev* 2016; 10(20): 143–146.
77. Fürst R, Luong B, Thomsen J, Wittig T. ELOM-080 as add-on treatment for respiratory tract diseases – a review of clinical studies conducted in China. *Planta Med* 2019; 85(9–10): 745–754.
78. Desai A, Gyawali B. Endpoints used in phase III randomized controlled trials of treatment options for COVID-19. *Eclinical Medicine* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100403> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
79. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). IC-MRA-Empfehlungen der EMA zu Endpunkten in klinischen Studien mit COVID-19-Patienten. <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulatory-workshop-covid-19-therapeutics-2-agreement-acceptable-endpoints-clinical-trials>; <http://icmra.info/drupal/news/20july2020/summary> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
80. AWMF Task-Force COVID-19 Leitlinien. COVID-19 Leitlinien / Handlungsempfehlungen. <https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html> (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
81. Kochen MM, Pömsl J. Ambulante Therapieoptionen bei COVID-19 Erkrankungen. Bayerischen Hausärzteverband. Version 3, Stand 15. April 2021. https://www.hausaerzte-bayern.de/images/aktuell/covid19/Ambulante_Therapieoptionen_bei_Covid-19_Vs_3_15-4-2021.pdf (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
82. Schümichen C, Schmidt M, Krause T. Lungenszintigraphie. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Stand 11/2017. AWMF-Registernummer 031-005. https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-005_Lungenszintigraphie_2017.pdf (zuletzt abgerufen am 7.6.2021).
83. Lenzen-Schulte M. Long COVID: Der lange Schatten von COVID-19. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(49): A-2416 / B-2036.
84. Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. 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.
85. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn HG, de Mey C. A Multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res* 2013; 63: 19–27.
86. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. *Pneumologie* 2019; 73(03): 143–180.

Autor:

Dr. med. Thomas Wittig

Arzt für Allgemeinmedizin
Leiter Medizin & Klinische Forschung
G. Pohl-Boskamp GmbH & Co KG
Kieler Straße 11
D-25551 Hohenlockstedt
E-Mail: t.wittig@pohl-boskamp.de