

Offen
überprüfen

OUABAIN - Ein Medikament zur Behandlung von COVID-19

Knut Sroka*

Vizelinstraße 58, 22529 Hamburg, Deutschland

*Berichterstattender Autor: Knut Sroka, Hamburg, Deutschland; E-Mail: dr.sroka@gmx.de

Eingegangen: Juni 28, 2020; Angenommen: Juli 06, 2020; Veröffentlicht: Juli 15, 2020

Abstrakt

Es besteht ein enormer Bedarf an wirksamen Medikamenten gegen COVID-19. Das Herzsteroid Ouabain hat Eigenschaften, die es als Medikament im Kampf gegen die aktuelle Corona-Pandemie qualifizieren. Starke antivirale Eigenschaften gegen verschiedene Viren, einschließlich SARS-CoV-2, sind nachgewiesen worden. Ouabain erhöht die Widerstandsfähigkeit gegen Hypoxie und übt eine schützende Wirkung bei der Dysregulation von Zytokinen aus. Die Anwendung von Ouabain könnte in jedem Stadium von COVID-19 nützlich sein.

Schlüsselwörter

Antiviral, ARS-CoV-2, COVID-19, Zytokin-Dysregulation, Ouabain

Einführung

SARS-CoV-2 hat die Welt lahmgelegt. Die menschlichen Opfer und der wirtschaftliche Schaden sind immens. Der Bedarf an wirksamen Medikamenten für COVID-19 ist immens. Ouabain ist ein Medikament, das aus den Samen einer afrikanischen Rebe gewonnen wird. Die günstigen Wirkungen dieses Medikaments bei verschiedenen Formen von Herzkrankheiten sind seit langem bekannt. Heutzutage wird Ouabain in der Krebs- und antiviralen Forschung eingesetzt. In diesem Artikel werden die antiviralen Eigenschaften von Ouabain und seine möglichen Auswirkungen bei der Behandlung von COVID-19-Patienten vorgestellt.

Spezifische Qualitäten von Ouabain

Starke antivirale Eigenschaften

Ouabain, ein cardiotonisches Steroid, gehört zu den kardioaktiven Glykosiden. Ouabain hat starke antivirale Eigenschaften. Drei Beispiele: (a) Die Replikation des Influenza-A-Virus wird durch Ouabain fast vollständig gehemmt. 24 Stunden nach der Infektion mit dem Influenza-A-Virus wurde festgestellt, dass die Virustiter unter der Behandlung mit Ouabain um 99,1 % sanken [1]. (b) Es wurde gezeigt, dass Ouabain die Replikationsrate des Ebola-Virus innerhalb von 48 Stunden um 50 % verringert [2]. (c) Es wurde festgestellt, dass Ouabain eine robuste Wirksamkeit gegen eine Infektion mit dem Japanischen Enzephalitis-Virus (JEV) hat. Die JEV-Infektion wurde durch Ouabain im Replikationsstadium innerhalb von 24 Stunden blockiert. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Ouabain die durch JEV verursachte Morbidität und Mortalität in einem BALB/c-Mausmodell signifikant reduziert [3]. Die Fähigkeit von Ouabain, die Virusreplikation zu hemmen, wurde für verschiedene andere Viren mit einer Lipidhülle nachgewiesen: Herpes-Simplex-Virus, Vaccinia-Poxvirus, murines Leukämievirus, SARS-Coronaviren und andere.

In der überwiegenden Mehrheit der Veröffentlichungen werden diese antiviralen Wirkungen von Ouabain als Ergebnis der Hemmung der Natriumpumpe (NKA) durch Herzglykoside interpretiert. Diese Interpretation ist falsch. Sie ignoriert die Ouabain-Forschung der letzten Jahrzehnte. In den

neunziger Jahren wurde Ouabain als ein körpereigenes Hormon identifiziert. Diese Entdeckung führte zu einer intensiven Überprüfung der Droge. Bis heute wird die Existenz eines in der Nebennierenrinde produzierten endogenen Ouabains kontrovers diskutiert. Im Laufe der folgenden Forschungsarbeiten wurde entdeckt, dass Ouabain in nanomolaren Konzentrationen die kardiale Natriumpumpe stimuliert [4]. Die hemmende Wirkung auf die kardiale NKA benötigt millimolare Konzentrationen. Ouabain hat hormetische Eigenschaften. Das bedeutet, dass eine niedrige Dosis zu stimulierenden oder günstigen Wirkungen und eine hohe Dosis zu hemmenden oder toxischen Wirkungen führt.

Heute ist gut dokumentiert, dass Ouabain in niedriger Konzentration mehrere Signaltransduktionswege aktivieren kann [5]. Ouabain bindet an eine Region der NKA, die sich in Caveolae auf dem Sarkolemma befindet. Die Caveolae enthalten Signalosomen, die eine vesikuläre Signalisierungsplattform bilden. Wenn Ouabain an NKA bindet, werden verschiedene Proteinkomplexe aktiviert. Sie senden Signale an die Zelle, an intrazelluläre Signalkomplexe, an Mitochondrien und an den Zellkern. Die durch Ouabain aktivierten Signalkaskaden führen zu homöostatischen und schützenden Wirkungen. Die Signalaktivitäten von Ouabain erfolgen ohne Beeinträchtigung der Ionenpumpenfunktion der NKA [6]. Die starken Auswirkungen von Ouabain auf die Virusreplikation erfordern eine niedrige Konzentration des Medikaments. Eine Konzentration von 20 nMol war in Gewebekulturen mit Influenza-A- und Ebola-Viren erfolgreich. In dieser Konzentration übt Ouabain eine stimulierende Wirkung auf die Natriumpumpen aus. Kürzlich wurde gezeigt, dass Ouabain die Replikation von Coronaviren unterdrückt. Die Autoren dieser Studie beschränkten ihre Betrachtung nicht auf die Aktivierung oder Hemmung der NKA. Sie suchten nach möglichen Signalwegen, die an dieser antiviralen Wirkung beteiligt sind. Sie zeigten, dass Ouabain die coronavirale Replikation über die Verstärkung einer Signalkaskade im Zytoplasma unterdrückt. Die Verstärkung der NKA-abhängigen PI3K-PDK1-Signalübertragung durch Ouabain trug wesentlich zur antiviralen Aktivität und Replikation bei [7].

Gerade wurde eine Studie aus Korea veröffentlicht, in der die antivirale Aktivität von Ouabain und Digoxin gegen die SARS-CoV-2-Infektion untersucht wurde [8]. Die halbmaximale Hemmkonzentration (IC₅₀) von Ouabain und Digoxin wurde bei einer nanomolaren Konzentration bestimmt. Die Virustiter einer Einzeldosisbehandlung mit Ouabain und Digoxin zeigten eine >99%ige Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation. Im Vergleich zu Chloroquin waren Ouabain und Digoxin wesentlich wirksamer. Insbesondere hemmten Ouabain und Digoxin signifikant die virale mRNA-Expression, die Kopienzahl und die virale Proteinexpression, wenn sie in der Phase nach dem Eintritt in den Wirt verabreicht wurden. Digoxin zeigte bei Verabreichung in der Phase des Wirtseintritts des Viruszyklus keine wirksame antivirale Aktivität. Die Behandlung mit Ouabain in der Eintrittsphase hemmte jedoch die virale mRNA-Expression und Proteinexpression um etwa 50 %.

In Forschung und Klinik werden beide Herzglykoside - Ouabain und Digitalis-Derivate - hinsichtlich ihrer Wirkungsweise und ihrer klinischen Effekte gleichgesetzt. Hier ist eine Differenzierung notwendig [9]. Das hydrophile Ouabain wirkt an der Oberfläche der Zellen. Die lipophilen Digitalisglykoside durchdringen die Zellmembran und interagieren mit ganz unterschiedlichen Rezeptoren im Zytoplasma. Zwischen Ouabain und Digitalisglykosiden gibt es wichtige Unterschiede in der Signaltransduktion und den klinischen Wirkungen.

Erhöhung der Widerstandskraft gegen Hypoxie

Bei COVID-19 ist Sauerstoffmangel entscheidend. Bei Hunden erhöht die Gabe von Ouabain die Resistenz gegen Hypoxie [10]. Bereits vor siebzig Jahren berichtete der deutsche Physiologe Rein, dass bei einer Behandlung mit Ouabain "das Tier einfach stundenlang resistent gegen Sauerstoffmangel wurde" [10]. Kürzlich wurde gezeigt, dass Ouabain, das unmittelbar vor einer 30-minütigen Anoxie verabreicht wurde, Rattenherzen schützte, was durch eine verbesserte Erholung der kontraktiven Funktion und eine Verringerung der Infarktgröße belegt wurde [11]. Die Interaktion von Ouabain mit der Na⁺-K⁺-ATP-Ase aktiviert eine zelluläre Signalkaskade, an der src-Kinase, mitoKATP und ROS beteiligt sind. Über diesen Weg schützt Ouabain die Integrität der äußeren Mitochondrienmembran, die Adenin-Nukleotid-Kompartimentierung und die Effizienz der Energieübertragung. Durch den Erhalt der mitochondrialen Funktion erhöht Ouabain die Widerstandsfähigkeit des Herzmuskels gegen Sauerstoffmangel.

Schutz vor Zytokin-Dysregulation

Zytokin-Dysregulation ist ein gemeinsames Merkmal von COVID-19. Eine dysregulierte Immunreaktion auf SARS-CoV-2 scheint für die Sterblichkeit bei dieser Krankheit verantwortlich zu sein. Eine Untergruppe von COVID-19-Patienten ist durch die Entwicklung eines Zytokinsturmsyndroms (CSS) gekennzeichnet. Die Spiegel von Interleukin (IL)-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α sind Prädiktoren für den Schweregrad von COVID-19 und die Sterblichkeit im Krankenhaus. Eine gezielte Beeinflussung der Zytokin-Dysregulation bei COVID-19 könnte für die Senkung der Sterblichkeit entscheidend sein.

Ouabain schützt vor einer Dysregulation der Zytokine. Es wirkt auf verschiedene Weise, (a) durch direkte Interaktion mit Immunozyten und (b) durch Stimulierung der vagalen Aktivität.

(a). Zur Veranschaulichung der Interaktion von Ouabain mit Immunozyten wird die folgende Arbeit zitiert. In der Studie: "Modulation of Cytokine Production and Protection against Lethal Endotoxemia by the Cardiac Glycoside Ouabain" [12] wurden humane periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) von gesunden Freiwilligen gewonnen. PBMC wurden mit oder ohne Ouabain in Gegenwart oder Abwesenheit von Lipopolysaccharid (LPS) kultiviert. LPS stimuliert Immunozyten, vor allem Makrophagen, zur Bildung von IL-1, IL-6, TNF- α und anderen Substanzen. Wenn PBMC mit LPS stimuliert wurden, unterdrückte Ouabain die Produktion von IL-6 und TNF- α . Um zu untersuchen, ob Ouabain die Zytokinproduktion in vivo moduliert, wurden die Auswirkungen von Ouabain bei LPS-behandelten Mäusen untersucht. Es wurde festgestellt, dass Ouabain vor der LPS-induzierten tödlichen Toxizität bei Mäusen schützt und die zirkulierenden IL-6- und TNF- α -Spiegel in vivo verringert [12].

(b). Es wird immer deutlicher, dass das autonome Nervensystem und das Immunsystem während einer Entzündung über sympathische und parasympathische Bahnen miteinander kommunizieren. Auf der parasympathischen Seite wurde in den letzten Jahren ein durch den Vagusnerv vermittelter Entzündungsreflex erkannt. Das zentrale Nervensystem erkennt eine periphere Entzündung über afferente Signale des Vagusnervs. Der efferente Arm dieses Reflexes wird als "cholinergere entzündungshemmender Weg" bezeichnet. Die Signale des Vagusnervs an die Makrophagen in der Milz hemmen die Produktion entzündungsfördernder Zytokine und dämpfen die periphere angeborene Immunreaktion. Die Stimulation des Vagusnervs verhindert die schädlichen Auswirkungen der Zytokinausschüttung bei experimenteller Sepsis, Endotoxämie, Ischämie/Reperfusion und anderen Entzündungssyndromen [13-15].

Cholinerge Agonisten hemmen die Synthese proinflammatorischer Zytokine und verhindern zytokinvermittelte Krankheiten [13]. Ouabain ist ein starker cholinerges Agonist, der die Freisetzung von Acetylcholin aus den peripheren postganglionären Vagusfasern induziert. Dies qualifiziert Ouabain als Mittel zum wirksamen Schutz vor Zytokin-Dysregulation. Bei einem Zytokinsturmsyndrom sind Katecholamine beteiligt und verschlimmern die Zytokindysregulation. Ouabain wirkt den Wirkungen von Katecholaminen entgegen. Es wurde gezeigt, dass Ouabain den Nor-Adrenalin-Gehalt des Blutes bei Patienten mit Herzinsuffizienz stark verringert [16]. Niedrige Konzentrationen von Ouabain sind in der Lage, die Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark zu blockieren [17]. Eine übermäßige Sympathikusaktivität und Katecholamine verstärken die entzündliche Schädigung, indem sie die Produktion von IL-6 und anderen Zytokinen erhöhen. Vagale Aktivität und Ouabain schützen vor einem Zytokinsturm.

Schlussfolgerung

Drei besondere Eigenschaften von Ouabain werden hervorgehoben: Ouabain hat in vitro starke antivirale Fähigkeiten gegen verschiedene Viren, darunter SARS-CoV-2. Die Anwendung von Ouabain in vivo erhöht die Widerstandsfähigkeit gegen Hypoxie und wirkt schützend gegen die Dysregulation von Zytokinen. Dies alles zusammen qualifiziert Ouabain als wertvolles Medikament für die Behandlung von COVID-19.

Viele COVID-19-Patienten haben Herzprobleme, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz. Genau für diese Krankheiten war Ouabain im letzten Jahrhundert jahrzehntelang das führende Medikament in Europa und insbesondere in Deutschland. Dann wurde es durch die Einführung von Betablockern und ACE-Hemmern in den neunziger Jahren an den Rand gedrängt. Kliniker betrachten Ouabain heute als kontraindiziert für Koronarpatienten. Das ist die allgemeine Meinung: Die kardialen Steroide blockieren die Natriumpumpe, was zu Kalziumeinstrom, Inotropie und einer Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs führt, was für diese Patienten schädlich ist. Diese Argumentation vernachlässigt den hormetischen Charakter von Ouabain. Sie ignoriert die vielfältigen Signalwirkungen, die durch Ouabain aktiviert werden. Es wird übersehen, dass Ouabain in niedriger Konzentration den kardialen Sauerstoffverbrauch verringert [18]. Bei COVID-19-Patienten mit Herzproblemen ist Ouabain besonders geeignet.

Bei COVID-19 sollte Ouabain in jedem Stadium der Krankheit verabreicht werden. Symptome und ein positiver Test wären der beste Ausgangspunkt, um schwere Komplikationen zu verhindern. Intensivmediziner sollten bei einem schweren Krankheitsverlauf Erfahrungen mit Ouabain sammeln. Die aktuelle Studie aus Korea [8] zeigt starke Wirkungen von Ouabain im Stadium des Wirtseintritts des Viruszyklus. Da ein Großteil der Patienten im Anfangsstadium der SARS-CoV-2-Infektion asymptomatisch ist, könnte es sinnvoll sein, prophylaktisch Ouabain einzunehmen. Dies könnte einen Anstieg der Krankheitsfälle verhindern, insbesondere in Slumgebieten und Favelas.

Ouabain wird in Deutschland als orale Anwendung - Tabletten und Flüssigkeiten - und als intravenöse Injektion verwendet. Diese Arzneimittel sind Naturprodukte der Strophanthus-Rebe. Ouabain kann chemisch synthetisiert werden. Bei täglicher i.v.-Verabreichung von 0,5 mg Ouabain an normale Probanden wurde eine Steady-State-Plasmakonzentration von 0,5 ng/ml ermittelt [19]. mittlere therapeutische Dosis beträgt 0,125-0,25 mg Ouabain i.v. zweimal pro Tag. In dieser Dosierung ist intravenöses Ouabain sicher und frei von Nebenwirkungen. Oral eingenommen, liegen die Wirkspiegel von Ouabain im gleichen niedrigen nanomolaren Bereich. Orales Ouabain ist ebenfalls wirksam und frei von Nebenwirkungen.

Hypokaliämie und Hyperkalzämie sind Kontraindikationen, ebenso wie bradykarde Rhythmus- und Reizleitungsstörungen.

Mein Respekt und großer Dank gilt Herrn Dr. Hauke Fürstenwerth für seine umfangreiche wissenschaftliche Tätigkeit zum Thema Ouabain.

Referenzen

1. Hoffmann H-H, Palese P, Shaw ML (2008) Modulation der Influenzavirus-Replikation durch Veränderung des Natrium-Ionentransports und der Proteinkinase-C-Aktivität. *Antiviral Res* 80: 124-134. [[crossref](#)]
2. Garcia-Dorival I, Wu W, Dowall S, Stuart Armstrong, Olivier Touzelet, et al. (2014) Elucidation of the Ebola Virus VP24 Cellular Interactome and Disruption of Virus Biology Through Targeted Inhibition of Host-Cell Protein Function. *J Proteome Res* 13: 5120-5135. [[crossref](#)]
3. Guo J, Jia X, Liu Y, Wang S, Junyuan Cao 1 2, Bo Zhang, et al. (2020) Screening of Natural Extracts for Inhibitors against Japanese Encephalitis Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 64: e02373-19. [[crossref](#)]
4. Gao J, Wymore RS, Wang Y, Glenn R. Gaudette, Irvin B. Krukenkamp, et al. (2002) Isoform-spezifische Stimulierung der kardialen Na/K-Pumpen durch nanomolare Konzentrationen von Glykosiden. *J Gen Physiol* 119: 297-312. [[crossref](#)]
5. Aperia A (2007) New roles for an old enzyme: Na,K-ATPase emerges as an interesting drug target. *J Int Med* 261: 44-52. [[crossref](#)]
6. Zhang L, Zhang Z, Guo H, Yongli Wang (2008) Na⁺/K⁺-ATPase-vermittelte Signaltransduktion und Na⁺/K⁺-ATPase-Regulation. *Fundam Clin Pharmacol* 22: 615-621. [[crossref](#)]
7. Yang CW, Chang HY, Lee YZ, Hsing-Yu Hsu, Shio-Ju Lee (2018) The cardenolide ouabain suppresses coronaviral replication via augmenting a Na⁺/K⁺-ATPase- dependent PI3K_PDK1 axis signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology* 356: 90-97. [[crossref](#)]
8. Cho J, Lee YJ, Kim J-H, Sang il Kim, Sung Soon Kim, et al. (2020) Antivirale Aktivität von Digoxin und Ouabain gegen SARS-CoV-2-Infektion und ihre Bedeutung für COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34731/v1>.
9. Fuerstenwerth H (2011) On the Differences Between Ouabain and Digitalis Glycosides. *Am J Ther* 21: 35-42. [[crossref](#)]
10. Rein H (1949) Über ein Regulationssystem Milz-Leber für den oxidativen Stoffwechsel der Körpergewebe und besonders des Herzens. *Naturwissenschaften* 36: 233-239, 36: 260-268, (zitiert nach Fuerstenwerth H (2012) Rethinking heart failure. *Cardiol Res* 3: 243-257.
11. Pasdois P, Quinlan CL, Rissa A, Liliane Tariosse, Béatrice Vinassa, et al. (2007) Ouabain schützt Rattenherzen vor Ischämie-Reperfusionsschäden über einen Weg, an dem src-Kinase, mitoKATP und ROS beteiligt sind. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1470-1478. [[crossref](#)]
12. Matsumori A, Ono K, Nishio R, Igata H, Shioi T, et al. (1997) Modulation of Cytokine Production and Protection Against Lethal Endotoxemia by the Cardiac Glycoside Ouabain. *Circulation* 96: 1501-1506. [[crossref](#)]
13. Tracey KJ (2007) Physiologie und Immunologie des cholinergen antiinflammatorischen Weges. *J Clin Invest* 117: 289-296. [[crossref](#)]

14. Huston JM (2012) Der Vagusnerv und der Entzündungsreflex: Auf dem Weg zu einem neuen Behandlungsparadigma für systemische Entzündungen und Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 13: 187-193. [[crossref](#)]
15. Boeckxstaens G (2013) Die klinische Bedeutung des anti-inflammatorischen vagovagalen Reflexes. *Handb Clin Neurol* 117: 119-134. [[crossref](#)]
16. Agostini PG, Doria E, Berti M, Guazzi MD (1994) Langzeitanwendung von k-Strophanthin bei fortgeschrittener kongestiver Herzinsuffizienz aufgrund von dilatativer Kardiomyopathie: eine doppelblinde Crossover-Evaluierung im Vergleich zu Digoxin. *Clin Cardiol* 17: 536-554. [[crossref](#)]
17. Gutman Y, Boonyaviroj P (1977) Mechanismus der Hemmung der Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark durch Diphenylhydantoin und durch niedrige Konzentrationen von Ouabain (10^{-10} M). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 296: 293-296. [[crossref](#)]
18. Sroka K (2015) Ouabain: eine Neubewertung. *Med Welt* 66: 275-280 (in Deutsch).
19. Selden R, Smith TW, Findley W (1972) Ouabain Pharmacokinetics in Dog and Man. *Kreislauf* 45: 1176-1182. [[crossref](#)]