

# OUABAIN – ein Medikament zur Behandlung von COVID-19

Knut Sroka\*

Vizelinstraße 58, 22529 Hamburg, Deutschland

**\*Korrespondierende Autorin:** Knut Sroka, Hamburg, Deutschland; **E-Mail:** dr.sroka@gmx.de

**Eingegangen:** 28. Juni 2020; **Angenommen:** 06. Juli 2020; **Veröffentlicht:** 15. Juli 2020

## Einführung

SARS-CoV-2 hat die Welt abgeriegelt. Die menschlichen Opfer und der wirtschaftliche Schaden sind enorm. Der Bedarf an wirksamen Medikamenten bei COVID-19 ist immens. Ouabain ist eine Droge, die aus den Samen einer afrikanischen Weinrebe gewonnen wird. Die günstigen Wirkungen dieses Medikaments bei verschiedenen Formen von Herzerkrankungen sind seit langem bekannt. Heute wird Ouabain in der Krebs- und antiviralen Forschung eingesetzt. In diesem Artikel werden die antiviralen Eigenschaften von Ouabain und seine potenziellen Wirkungen bei der Behandlung von COVID-19-Patienten vorgestellt.

## Spezifische Eigenschaften von Ouabain

### Starke antivirale Eigenschaften

Ouabain, ein cardiotonisches Steroid, gehört zu den kardiotoxischen Glykosiden. Ouabain hat starke antivirale Eigenschaften. Baumbeispiele: (a) Die Replikation des Influenza-A-Virus wird durch Ouabain fast vollständig gehemmt. 24 h nach der Infektion mit Influenza A wurden die Virustiter unter der Behandlung mit Ouabain um 99,1% gesenkt [1]. (b) Es wurde gezeigt, dass Ouabain die Replikationsrate des Ebola-Virus innerhalb von 48 Stunden um 50% reduziert [2]. (c) Es wurde festgestellt, dass Ouabain eine robuste Wirksamkeit gegen eine Infektion mit dem Japanischen Enzephalitis-Virus (JEV) besitzt. Die JEV-Infektion wurde durch Ouabain im Replikationsstadium innerhalb von 24 h blockiert. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, 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-Pocken-Virus, Maus-Leukämie-Virus, SARS-Corona-Viren und andere.

In den allermeisten Publikationen werden diese antiviralen Wirkungen von Ouabain als Folge der Hemmung der Natriumpumpe (NKA) durch Herzglykoside interpretiert. Diese Interpretation ist falsch. Sie ignoriert die Ouabain-Forschung der letzten Jahrzehnte. In den 90er Jahren wurde Ouabain als

körpereigenes Hormon identifiziert. Diese Entdeckung führte zu einer intensiven Überprüfung des Medikaments. Bis heute wird die Existenz eines in der Nebennierenrinde produzierten endogenen Ouabains diskutiert

kontrovers. Im Zuge der folgenden Forschungsaktivitäten wurde entdeckt, dass Ouabain in Nanomola-Konzentrationen die kardiale Natriumpumpe stimuliert [4]. Die Hemmwirkung auf kardiale NKA erfordert millimolare Konzentrationen. Ouabain hat hormetische Eigenschaften. Tat bedeutet, dass eine niedrige Dosis zu stimulierenden oder positiven Effekten führt und eine hohe Dosis zu hemmenden oder toxischen Effekten.

Heute ist gut dokumentiert, dass Ouabain in geringer Konzentration mehrere Signaltransduktionswege aktivieren kann [5]. Ouabain bindet an eine Region der NKA, die sich in Caveolae auf dem Sarkolemma befindet. Te Caveolae enthalten Signalosomen, die eine vesikuläre Signalplattform bilden. Wenn Ouabain an NKA bindet, werden verschiedene Proteinkomplexe aktiviert. Sie senden Signale an die Zelle, an intrazelluläre Signalkomplexe, an Mitochondrien und den Zellkern. Die durch Ouabain aktivierten Signalkaskaden induzieren homöostatische und schützende Effekte. Die Signalaktivitäten von Ouabain treten auf, ohne die Ionenpumpfunktion des NKA zu beeinträchtigen [6]. Die starke Wirkung von Ouabain auf die Virusreplikation erfordert eine niedrige Konzentration des Arzneimittels. Eine Konzentration von 20 nMol war in Gewebekulturen mit Influenza-A- und Ebola-Virus erfolgreich. In dieser Konzentration übt Ouabain eine stimulierende Wirkung auf die Natriumpumpen aus. Kürzlich wurde gezeigt, dass Ouabain die koronvirale Replikation unterdrückt. Die Autoren dieser Studie schränkten ihre Sichtweise zur Aktivierung oder Hemmung des NKA nicht ein. Sie suchten nach möglichen Signalwegen, die an dieser antiviralen Wirkung beteiligt sind. Sie zeigten, dass Ouabain die koronvirale Replikation durch die Verstärkung einer Signalkaskade im Zytoplasma unterdrückt. Die Verstärkung der NKA-abhängigen PI3K\_PDK1-Achsen-Signalgebung durch Ouabain trug wesentlich zur antiviralen Aktivität und Replikation bei [7].

Gerade veröffentlicht wurde eine Studie aus Korea, die darauf abzielte, die antivirale Aktivität von Ouabain und Digoxin gegen eine SARS-CoV-2-Infektion zu bewerten [8]. Die halbmaximale Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>) von Ouabain und Digoxin wurde bei einer nanomolaren Konzentration

bestimmt. Die Virustiter der Einzeldosisbehandlung von Ouabain und Digoxin zeigten eine > 99%ige Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation. Im Vergleich zu Chloroquin waren

Ouabain und Digoxin viel wirksamer. Insbesondere Ouabain und Digoxin

*J Cardiol Clin Pract*, Volume 3(2): 1–3, 2020

Knut Sroka (2020) OUABAIN – A Drug for Treatment of COVID-19

hemmte signifikant die virale mRNA-Expression, Kopienzahl und virale Proteinexpression bei Verabreichung in der Posteingangphase. Bei Verabreichung im Wirtseintrittsstadium des Viruszyklus zeigte Digoxin keine wirksame antivirale Aktivität. Die Behandlung mit Ouabain im Eintrittsstadium hemmte jedoch ungefähr 50% der viralen mRNA-Expression und Proteinexpression.

In Forschung und Klinik werden beide Herzglykoside – Ouabain und Digitalis-Derivate – hinsichtlich ihrer Wirkungsweise und ihrer klinischen Wirkung gleichgestellt. Es besteht Differenzierungsbedarf [9]. Das hydrophile Ouabain wirkt an der Oberfläche der Zellen. Die lipophilen Digitalis-Glykoside dringen in die Zellmembran ein und interagieren mit verschiedenen Rezeptoren im Zytoplasma. Es gibt wichtige Unterschiede in der Signalübertragung und den klinischen Effekten zwischen Ouabain und Digitalis-Glykosiden.

### Erhöhung der

Hypoxieresistenz Bei COVID-19 ist Sauerstoffmangel entscheidend. Bei Hunden erhöht die Anwendung von Ouabain die Hypoxieresistenz [10]. Bereits vor 70 Jahren berichtete der deutsche Physiologe Rein, dass bei der Behandlung mit Ouabain „das Tier einfach stundenlang resistent gegen Sauerstoffmangel wurde“ [10]. Kürzlich wurde gezeigt, dass Ouabain, gegeben unmittelbar vor einer anoxischen Periode von 30 Minuten, das Herz von Ratten schützte, was durch eine verbesserte Wiederherstellung der kontraktile Funktion und eine Verringerung der Infarktgröße dokumentiert wurde [11]. Die Interaktion von Ouabain mit der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase aktiviert eine zelluläre Signalkaskade, an der src-Kinase, MitoKATP und ROS beteiligt sind. Über diesen Weg schützt Ouabain die Integrität der äußeren mitochondrialen Membran, die Kompartimentierung von Adeninnukleotiden und die Energieübertragungseffizienz. Durch den Erhalt der mitochondrialen Funktion stärkt Ouabain die Widerstandsfähigkeit des Myokards gegen Sauerstoffmangel.

### Schutz vor Zytokin-Dysregulation

Zytokin-Dysregulation ist ein häufiges Merkmal bei COVID-19. Eine fehlregulierte Immunantwort auf SARS-CoV-2 scheint die Sterblichkeit bei dieser Krankheit zu erhöhen. Eine Untergruppe der COVID-19-Patienten ist durch die Entwicklung eines Zytokinsturmsyndroms (CSS) gekennzeichnet. Interleukin (IL)-6-Spiegel und Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Spiegel sind Prädiktoren für den Schweregrad von COVID-19 und die Krankenhausmortalität. Die gezielte Bekämpfung der Zytokin-Fehlregulation bei COVID-19 könnte entscheidend sein, um die Sterblichkeit zu senken.

Ouabain schützt vor Zytokin-Fehlregulation. Es wirkt auf unterschiedliche Weise, (a) durch direkte Wechselwirkung mit Immunozyten und (b) durch Stimulation der Vagusaktivität.

(ein). Um die Wechselwirkung von Ouabain mit Immunozyten zu veranschaulichen, wird die folgende Arbeit zitiert. In der Studie: „Modulation of Cytokin Production and Protection against Lethal Endotoxemia by the Cardiac Glycosid Ouabain“ [12] wurden humane mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) von gesunden Freiwilligen gewonnen. PBMC wurden mit oder ohne Ouabain in Gegenwart oder Abwesenheit von Lipopolysaccharid (LPS) kultiviert. LPS stimuliert Immunozyten, hauptsächlich Makrophagen, zur Bildung von IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und anderen Substanzen. Wenn PBMC mit LPS stimuliert wurden, unterdrückte Ouabain die

Produktion von IL-6 und TNF- $\alpha$ . Um zu untersuchen, ob Ouabain die Zytokinproduktion in vivo moduliert, wurden die Wirkungen von Ouabain bei LPS-behandelten Mäusen bewertet. Es wurde festgestellt, dass Ouabain bei Mäusen vor LPS-induzierter tödlicher Toxizität schützt und die zirkulierenden IL-6- und TNF- $\alpha$ -Spiegel in vivo verringert [12].

(B). Es wird immer deutlicher, dass das vegetative Nervensystem und das Immunsystem während der Infammation über sympathische und parasympathische Bahnen ein Übersprechen zeigen. Auf der parasympathischen Seite wurde in den letzten Jahren ein vagusnervvermittelter Entzündungsreflex festgestellt. Das zentrale Nervensystem erkennt periphere Entzündungen über afferente Vagusnervensignale. Der eferente Arm dieses Reflex wird als „cholinerg antiinflammatorischer Weg“ bezeichnet. Vagusnerv-Signale an Makrophagen in der Milz hemmen die proinflammatorische Zytokinproduktion und schwächen die periphere angeborene Immunantwort. Die Stimulation des Vagusnervs verhindert die schädlichen Auswirkungen der Zytokinfreisetzung bei experimenteller Sepsis, Endotoxämie, Ischämie/Reperfusionverletzung und anderen entzündlichen Syndromen [13-15].

Cholinerge Agonisten hemmen die entzündungsfördernde Zytokinsynthese und verhindern Zytokin-vermittelte Erkrankungen [13]. Ouabain ist ein starker cholinerg Agonist, indem es die Freisetzung von Acetylcholin aus den peripheren postganglionären Vagusfasern induziert. Tis qualifiziert Ouabain als Wirkstoff zum wirksamen Schutz vor Zytokin-Fehlregulation. Bei einem Zytokin-Sturm-Syndrom sind Katecholamine beteiligt und verschlimmern die Zytokin-Dysregulation. Ouabain antagonisiert die Wirkung von Katecholaminen. Es wurde gezeigt, dass Ouabain den Nor-Adrenalin-Gehalt des Blutes bei Herzinsuffizienzpatienten stark verringert [16]. Niedrige Konzentrationen von Ouabain können die Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark blockieren [17]. Sympathische Überaktivität und Katecholamine verstärken die entzündliche Schädigung, indem sie die Produktion von IL-6 und anderen Zytokinen steigern. Vagusaktivität und Ouabain schützen vor einem Zytokinsturm.

### Schlussfolgerung

Baumspezifische Merkmale von Ouabain werden hervorgehoben: Ouabain hat starke antivirale Fähigkeiten gegen verschiedene Viren, einschließlich SARS CoV-2 in vitro. Die Anwendung von Ouabain in vivo erhöht die Resistenz gegen Hypoxie und übt Schutzwirkungen gegen Zytokin-Fehlregulation aus. Alles in allem gilt Ouabain als wertvolles Medikament bei der Behandlung von COVID-19.

Viele COVID-19-Patienten haben Herzprobleme, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz. Genau für diese Erkrankungen war Ouabain im letzten Jahrhundert jahrzehntelang das führende Medikament in

Europa und insbesondere in Deutschland. Zehntens wurde es durch die Einführung von Betablockern und ACE-Hemmern in den neunziger Jahren an den Rand gedrängt. Ärzte betrachten Ouabain heute als kontraindiziert für Koronarpatienten. Die allgemeine Überzeugung ist: Kardiale Steroide blockieren die Natriumpumpe, was zu Kalziuminflux, Inotropie und einer Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs führt, was für diese Patienten schädlich ist. Diese Argumentation vernachlässigt den hormetischen Charakter von Ouabain. Es ignoriert die mehrfachen Signalwirkungen, die von Ouabain aktiviert werden. Es blickt das Ouabain in niedriger Konzentration Herzvermindert:

*J Cardiol Clin Pract*, Band 3 (2) 2-3, 2020

Knud Sroka (2020) Ouabain - ein Medikament zur Behandlung von COVID-19

dem Japanischen Enzephalitis-Virus. **Antimikrobielle Mittel Chemother** 64: e02373-19. [[Querverweis](#)]

- Gao J, Wymore RS, Wang Y, Glenn R, Gaudette, Irvin B, Krukenkamp, et al. (2002) Isoform-spezifische Stimulation kardialer Na/K-Pumpen durch nanomolare Konzentrationen von Glykosiden. **J. Gen. Physiol.** 119: 297-312. [[crossref](#)]

Sauerstoffverbrauch [18]. Bei COVID-19-Patienten mit Herzproblemen ist Ouabain besonders geeignet.

Bei COVID-19 sollte Ouabain in jedem Stadium der Erkrankung verabreicht werden. Symptome plus positiver Test wären der beste Ausgangspunkt, um ernsthafte Komplikationen zu vermeiden. Intensivmediziner sollten bei einem schweren Krankheitsverlauf Erfahrungen mit Ouabain sammeln. Die aktuelle Studie aus Korea [8] zeigt starke Wirkungen von Ouabain in der Wirtseintrittsphase des Viruszyklus. Da viele Patienten im Anfangsstadium einer SARS-CoV-2-Infektion asymptomatisch sind, könnte eine prophylaktische Einnahme von Ouabain sinnvoll sein. Dies könnte eine Zunahme der Krankheitshäufigkeit insbesondere in Slumgebieten und Favelas verhindern.

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 iv-Gabe von 0,5 mg Ouabain an gesunde Probanden wurde eine Steady-State-Plasmakonzentration von 0,5 ng/ml bestimmt [19]. Eine mediane therapeutische Dosis beträgt 0,125-0,25 mg Ouabain iv zweimal täglich. In dieser Dosierung ist Ouabain intravenös sicher und frei von Nebenwirkungen. Oral eingenommen liegen die Wirkspiegel von Ouabain im gleichen niedrigen nanomolaren Bereich. Oral Ouabain ist ebenfalls wirksam und frei von Nebenwirkungen. Hypokaliämie und Hyperkalzämie sind Kontraindikationen, ebenso wie Bradykarde Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen.

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

## Referenzen

- Hofmann HH, Palese P, Shaw ML (2008) Modulation der Influenzavirus-Replikation durch Veränderung des Natriumionentransports und der Proteinkinase C-Aktivität. **Antivirale Res** 80: 124-134. [[crossref](#)]
- Garcia-Dorival I, Wu W, Dowall S, Stuart Armstrong, Olivier Touzelet et al. (2014) Aufklärung des zellulären Interaktions des Ebola-Virus VP24 und Störung der Virusbiologie durch gezielte Hemmung der Wirtszell-Proteinfunktion. **J Proteome Res** 13: 5120-5135. [[Querverweis](#)]
- Guo J, Jia X, Liu Y, Wang S, Junyuan Cao 1 2, Bo Zhang et al. (2020) Screening von natürlichen Extrakten auf Inhibitoren gegen die Infektion mit

## Zitat:

- Aperia A (2007) Neue Rollen für ein altes Enzym: Na,K-ATPase taucht als interessantes Wirkstoffziel auf. **J. Int. Med.** 261: 44-52. [[crossref](#)]
- Zhang L, Zhang Z, Guo H, Yongli Wang (2008) Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-vermittelte Signaltransduktion und Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Regulierung. **Fundam Clin Pharmacol** 22: 615-621. [[crossref](#)]
- Yang CW, Chang HY, Lee YZ, Hsing-Yu Hsu, Shio-Ju Lee (2018) Te Cardenolid Ouabain unterdrückt die koronare Replikation durch die Verstärkung einer Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-abhängigen PI3K\_PDK1-Achsen-Signalgebung. **Toxikologie und Angewandte Pharmakologie** 356: 90-97. [[crossref](#)]
- Cho J, Lee YJ, Kim JH, Sang il Kim, Sung Soon Kim et al. (2020) Antivirale Aktivität von Digoxin und Ouabain gegen eine SARS-CoV-2-Infektion und ihre Implikationen für COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34731/v1>.
- Fuerstenwerth H (2011) Zu den Unterschieden zwischen Ouabain und Digitalis-Glykosiden. **Am J Ther** 21: 35-42. [[crossref](#)]
- 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 Fürstenwerth H (2012) Rethinking heart failure. **Cardiol Res** 3: 243-257.
- Pasdois P, Quinlan CL, Rissa A, Liliane Tariosse, Béatrice Vinassa, et al., (2007) Ouabain schützt Rattenherzen gegen Ischämie-Reperfusionsschädigung über einen Weg, der src-Kinase, MitokATP und ROS einbezieht. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 292: H1470-1478. [[Querverweis](#)]
- Matsumori A, Ono K, Nishio R, Igata H, Shioi T, et al (1997) Modulation der Cytokinproduktion und Schutz gegen Lethal Endotoxämie durch die Herzglykosid Ouabain. **Circulation** 96: 1501-1506 [[crossref](#)]
- Tracey KJ (2007) Physiologie und Immunologie the cholinergic antiinflammatory path. **J Clin Invest** 117: 289-296. [[crossref](#)]

14. Huston JM (2012) Te vagus nerve and the inflammatory reflex: wandering on a new treatment paradigm for systemic inflammation and sepsis ***Surg Infect (Larchmt)*** 13 : 187-193 [[crossref](#)]
15. Boeckstaens G (2013) Die klinische Bedeutung der Anti-Inflammatorischen vagovagalen Reflexe. ***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 einer dilatativen Kardiomyopathie: eine doppelblinde Crossover-Bewertung 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<sup>-10</sup> M). ***Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*** 296: 293-296. [[crossref](#)]
18. Sroka K (2015) Ouabain: eine Neubewertung. ***MedWiss*** 66: 275-280 (in deutscher Sprache).
19. Selden R, Smith TW, Findley W (1972) Ouabain Pharmacokinetics in Dog and Man. ***Aufilage*** 45: 1176-1182. [[crossref](#)]

Knut Sroka (2020) OUABAIN – Ein Medikament zur Behandlung von COVID-19. ***J Cardiol Clin Pract*** Band 3 (2): 1-3.

*J. Cardiol Clin Pract*, Band 3 (2): 3–3, 2020