

# Ivermectin Allgemeines

---

## Allgemeines zu Ivermectin

1. Was ist Ivermectin?
2. Wie wirkt Ivermectin bei Wirbellosen?
3. Wie wirkt Ivermectin bei Wirbeltieren?
  - Gegen Entzündungen
  - Gegen Tumorzellen
  - Gegen Viren
  - Gegen Bakterien
4. Auf den Glucose-Stoffwechsel
5. Auf den Lipid-Stoffwechsel
6. Wann ist Ivermectin gefährlich?
7. Welche Dosierung für welche Indikation?

## Was ist Ivermectin?

Ivermectin ist ein halb-synthetisches Derivat von Avermectin, ein 16-gliedriges Lactosering-Makrolid, das spezifische japanische Streptomycceten (*Streptomyces avermitilis*) produzieren. Avermectin wurde ca. 1978 in Japan entdeckt.<sup>1</sup> Ivermectin ist das 22,23-dihydro-Avermectin B1. Es ist stark lipophil, jedoch gross-molekular, so dass es nicht in die Lymphe und durch die Blut-Hirn- und Blut-Hoden-Schranke transportiert werden kann.

Im Blutplasma ist die erste Spitze 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht, mit einer zweiten Spitze nach 6 bis 12 Stunden aufgrund der enterohepatischen Rückgewinnung. Etwa 8 Stunden nach 12mg oral ist die maximale Konzentration im Subkutangewebe erreicht und reduziert sich nach 24 Stunden. Die Plasmabindung beträgt etwa 93%, so dass sehr wenig im Organismus biotransformiert wird. Die Halbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Ivermectin wird in der Leber durch die Cytochrome P1A und P3A4 metabolisiert. Ivermectin wird fast ausschliesslich über die Faeces ausgeschieden, nur 1% über die Nieren.<sup>1,2</sup>

## Wie wirkt Ivermectin bei Wirbellosen?

In Wirbellosen (Würmer, Insekten, Mollusken) aktiviert Ivermectin die GABA-regulierten Chlorid-Kanäle, so dass ein Einstrom von Chlorid ins Zytoplasma erfolgt, was die Membranleitung von Nerven- und Muskelzellen unterbricht. Damit werden Bewegung / Atmung / Kreislauf gestoppt.<sup>1,2</sup>

## Wie wirkt Ivermectin bei Wirbeltieren?

Ivermectin ist nicht genotoxisch. Es hat keinen Einfluss auf die DNA-Synthese, DNA-Funktion noch ist es mutagen.

Säugetierzellen sind vor der Glutamat-vermittelten Chlorid-Kanal-Wirkung von Ivermectin geschützt, da sie keine Glutamat-abhängigen Chlorid-Kanäle aufweisen. In hohen Dosen bei gestörter Blut-Hirn-Schranke können nerventoxische Nebenwirkungen auftreten, weshalb eine intakte Blut-Hirn-Schranke und speziell eine ungestörte Funktion des p-Glykoproteins eine Voraussetzung für die Anwendung von Ivermectin bei Menschen ist. Da einige Medikamente auf die Blut-Hirn-Schranke und das p-Glykoprotein wirken, muss hier die Kombination mit Ivermectin überdacht werden. Das p-Glykoprotein reguliert und aktiviert die Ausscheidung von toxischem Material aus dem Hirn zurück in die Blutbahn.

Für genetisch unveränderte Säugetiere gilt Ivermectin in der üblichen Dosierung als sicher.

### Gegen Entzündungen:

Ivermectin reduziert die mitogen-aktivierten Protein-Kinasen (MAPK) und den nukleären Faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), den TNF $\alpha$ , die PgE2-Produktion und die Nitrit-Oxid Produktion (NO). Dies sind die wichtigsten entzündungsmachenden Mediatoren.

Ivermectin erhöht das intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>.

Ivermectin moduliert die T-Zell-Antwort auf entzündliche Mediatoren, speziell in Hautentzündungen. Im Zusammenhang mit der T-Zell-Aktivierung sind folgende, sonst typische Ivermectin-reaktive Nukleare Transkriptoren und Neurotransmitter nicht involviert:

- P2X-R4 (Ca<sup>2+</sup>-Metabolismus, Alkohol-Abhängigkeit)
- Farnesoid-X-Rezeptor (FX-R)
- Ryanodin Rezeptor (Ry-R)
- Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor, speziell Typ A (GABA-A-R)
- 3, 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor (5-HT3R)

### Gegen Tumorzellen:

Ivermectin ist ein Mehrziel-Medikament (Multi-Targeted Drug). Damit sind Resistenzbildungen viel weniger wahrscheinlich, als bei Einfachziel-Medikamenten. Ivermectin wirkt über folgende Wege der Tumorerregung:

Ivermectin ist ein Substrat und Hemmer des p-Glykoproteins, das für das Wiederausschleusen von toxischem Material aus den Zellen zuständig ist. P-Glykoprotein ist für viele multi-medikamenten-Resistenzen verantwortlich (MDR Multi Drug Resistance).

Ivermectin wirkt als Ionophor, als ein Funktionsveränderer von Ionen-abhängigen Zellmembran-Kanälen. Krebszellen vermehren Chlorid-Kanäle und Ivermectin wirkt über diese, so dass Chlorid einströmt und zur Apoptose führt. Diese Wirkung ist Krebszellen-spezifisch ohne gesunde Zellen zu beeinflussen.

Ivermectin führt in Krebszellen zu einer Beeinträchtigung der Mitochondrien-Bildung und Mitochondrien-Funktion durch eine Hemmung einer spezifischen Enzymaktivität in der Respirationskette, so dass das Membranpotential der Mitochondrien sich ändert mit einer deutlichen Zunahme an ROS (reaktiven oxygenen Substanzen, reactive oxygen species) und einer Abnahme an ATP (Adenosin Tri-Phosphat, eine chemische Form von Zellenergie). Zusätzlich wirkt Ivermectin durch Phosphorylierung der Substrate

# Ivermectin Allgemeines

---

des Akt/mTor-Stoffwechselweges, der Produktion und Funktion von Mitochondrien reguliert. Der Akt/mTor-Weg wird durch Ivermectin in Krebszellen gehemmt.

Ivermectin induziert Autophagie direkt über eine verstärkte Ubiquitinierung der onkogenen Kinase PAK1, so dass diese abgebaut wird. PAK1 ist ein Hemmer der über Akt/mTor regulierten Autophagie.

Ivermectin induziert einen immun-gesteuerten Zelltod der Krebszellen durch einen starken Ausstrom von sogenannten Schaden-assoziierten Molekularmustern (damage-associated molecular pattern DAMP) wie ATP und andere Moleküle, die zu entzündlichen Reaktionen führen bis zur Autophagie. Zusätzlich aktiviert Ivermectin die Caspase-1 und die prurineren Rezeptoren, was den immun-gesteuerten Zelltod der Krebszellen beschleunigt.

Ivermectin hemmt den WNT-TCF-Stoffwechselweg, der einen Tumorchemmer (APC) inaktiviert und die Einschleusung von  $\beta$ -Catenin in den Zellkern beschleunigt, was zur Tumorzellvermehrung führt. Ivermectin wirkt sowohl hemmend auf den WNT-TCF-Weg als auch auf das den Zellzyklus aktivierende Molekül Cyclin D1 als auch auf eine Aktivierung von Interferon-produzierenden Genen, so dass insgesamt eine deutliche Tumorchemmung resultiert.

Die meisten soliden Karzinome basieren auf einem deregulierten WNT-TCF (WNT-T-Zell-Faktor) – Weg, der Zellproliferation und Metastasierung reguliert, so die meisten Lungenkrebs-, Hautkrebs-, Brustkrebs- und Magen/Darmkrebsarten. Ivermectin wirkt auf WNT-TCF-abhängige Krebsarten tumorhemmend, auf unabhängige nicht. Bei Nicht-Krebszellen wirkt Ivermectin nicht auf den WNT-TCF-Weg. Einige Colon-Krebsarten hemmen TGF $\beta$ -R2 (Tumor-Growth-Factor-Rezeptor 2), einen Hemmer des WNT-TCF-Weges, mit Hilfe von miR-21 (mi RNA 21), so dass es zu einer Überexpression von WNT-TCF kommt. Hier wirkt Ivermectin hemmend.

Ivermectin wirkt direkt hemmend auf die Depolymerisation der Mikrotubuli, somit zellteilungshemmend, über die Hemmung einer Gruppe von RNA-Helikasen (D-E-A-D aspartate-glutamate-alanine-aspartate). RNA-Helikasen sind eine grosse Familie an Proteinen, die Ribosomen produzieren und mRNA teilen, verschieben und abbauen. Diese Helikasen-Untergruppe ist in Krebszellen oft aktiver. Ivermectin hemmt spezifische RNA-Helikasen, die an der Produktion der onkogenen miR-21 beteiligt sind.

Ivermectin wirkt als Krebs-Stammzellen-Hemmer speziell der CD44+/CD24-Population und Stammzellen, die spheroidal wachsen, nicht aber in kompakten Zelllinien, umgekehrt zu Paclitaxel. Ivermectin hemmt den Erhalt an Pluripotenz und Selbstvermehrung.

## Gegen Viren:

Ivermectin wirkt gegen viele Flaviviren stark hemmend über die RNA-Helikase, beispielsweise gegen Dengue-Fieber, Zika, Gelbfieber, FSME-Encephalitis, West-Nil-Virus und SARS-CoV-2.

Ivermectin bindet an die RNA-abhängige RNA-Polymerase von SARS-CoV2.

Bei vielen RNA-Viren, wie Dengue, RSV, Influenza, SARS-CoV-2 und Tollwut, behindert Ivermectin die Replikation durch eine Abnahme der in den Zellkern geschleusten Proteine. Dies geschieht über eine Hemmung des Importin  $\alpha/\beta$ -abhängigen Transportweges.

Zusätzlich lässt Ivermectin SV40T-ag das Importin  $\alpha/\beta$ 1 nicht mehr erkennen, so dass es zur Abnahme des Proteintransportes in den Zellkern kommt.

Ivermectin hemmt das Andocken von Viren an die ACE-2-Rezeptoren und den Sial-Säure-Rezeptor, dessen Aktivierung zu Thrombosierungen führen kann, wie beispielsweise bei SARS-CoV-2.<sup>3</sup>

## Gegen Bakterien:

Gegen einige Mycobakterien, auch gegen M. tuberculosis, wirkt Ivermectin bakterizid, speziell gegen multiresistente Tuberkulose-Stämme (MDR = Multi-Drug-Resistance). Zusätzlich sind Methicillin-resistente Staphylokokkus Aureus auf Ivermectin meist sensibel.

# Ivermectin Allgemeines

---

Die Dosierung liegt hier ebenfalls bei 200µg/kg pro Tag.

## Auf den Glucose-Stoffwechsel

Ivermectin bindet an FX-R (Farnesoid-X-Rezeptor), einen Nukleären Transkriptor, der den Glucose- und Lipid- und Gallen-Stoffwechsel reguliert.

Ivermectin reguliert den Glucose- und Insulin-Spiegel über den Einfluss auf die Expression von mRNA für die Glucose-Synthese-Enzyme G6-Pase und PEP-CK.

## Auf den Lipid-Stoffwechsel

Durch die Bindung an den FX-R hemmt Ivermectin die mRNA zur Bildung der Hydroxymethylglutaryl CoA-Reduktase und der Hydroxymethylglutaryl Coenzym-A-Synthase, was zur Cholesterinsenkung führt.

## Wann ist Ivermectin gefährlich?

Ivermectin kann gefährlich werden, wenn die Blut-Hirn-Schranke nicht intakt ist, speziell auch wenn das p-Glykoprotein nicht gut funktioniert. Dann kann Ivermectin im Gehirn eine ähnliche Wirkung wie bei Parasiten entfalten und Glutamat- / GABA-abhängige Chlorid-Kanäle blockieren.

Dies wurde vor allem bei Intoxikation in suizidaler Absicht und bei Tieren mit einer genetisch veränderten Blut-Hirn-Schranke gesehen. Bei Menschen traten milde Symptome bei durchschnittlich 5mg/kg und schwere Symptome bei durchschnittlich 15mg/kg auf, die teilweise zu Tod führten.<sup>2</sup>

Bei einer reduzierten Blut-Hirn-Schranke, wie bei Sepsis und einigen antiviralen und chemotherapeutischen Medikamenten, sollte die Kombinationsbehandlung mit Ivermectin überdacht werden. Insgesamt gilt Ivermectin als sehr sichereres Mittel in für Menschen geeigneter Dosierung.

4

---

## Welche Dosierung für welche Indikation?

Zur Virenhemmung werden 10mg – 12mg Ivermectin täglich in einer Einmaldosis empfohlen, meist in etwa den 150µg/kg pro Tag entsprechend.

Zur Krebs- und Metastasierungsbehandlung werden 200mcg/kg pro Tag empfohlen, unter Studienbedingungen das Doppelte. Die Dosierung zur Krebsbehandlung wird mit 400µg/kg angegeben.<sup>1</sup>

## Literatur:

1. El-Saber Batiha G, Alqahtani A, Ilesanmi OB, et al. Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):196. doi:10.3390/ph13080196
2. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Res*. 2018;8(2):317-331.
3. Francés-Monerris A, García-Iriepa C, Iriepa I, et al. Microscopic interactions between ivermectin and key human and viral proteins involved in SARS-CoV-2 infection. *Phys Chem Chem Phys*. 2021;23(40):22957-22971. doi:10.1039/D1CP02967C