

Ivermectin: Eine Reflexion über Simplizität (Nobel-Aufsatz)**

William C. Campbell*

Anthelminthika · Flussblindheit · Ivermectin ·
Medizinische Chemie · Wurmbefall

Anfänge

Ich verwende den Begriff „Simplizität“ hier im Kontext der Naturwissenschaft, will damit aber nicht sagen, dass Naturwissenschaft simpel ist; ich will damit auch nicht sagen, dass die Entwicklung des Wirkstoffs Ivermectin eine simple Übung gewesen sei. Ich möchte vielmehr die Aufmerksamkeit auf das Element der Simplizität in der Naturwissenschaft lenken, und ich tue das, indem ich den Aspekt der Simplizität in der Genese von Ivermectin hervorhebe. Simplizität hatte schon immer einen ganz eigenen Reiz für Wissenschaftler, und oft wird sie in der Wissenschaft als etwas Schönes gefeiert. Aber ich will von ihr nicht als etwas Schönes sprechen, sondern als etwas von praktischem Nutzen.

Beginnen wir mit einem Ereignis aus dem wahren Leben. An einem speziellen Tag, dem 9. Mai 1975, saß eine Maus in einem Käfig in einem Labor. Sie war absichtlich mit Würmern infiziert worden – wenn auch nicht genug, um eine Krankheit zu verursachen. An diesem Tag wurde das Futter verändert – eine Flüssigkeit wurde dem normalen Futter beigegeben. Und die Maus ernährte sich fast eine Woche lang von diesem Futter. Danach bekam sie wieder ihren normalen Speiseplan, und etwa eine Woche später waren die Würmer verschwunden! In diesem Augenblick setzte eine schnelle Folge von Ereignissen ein, die einige Jahre später zu einem Fortschritt in der Human- und Veterinärmedizin führen sollten; und daraus wiederum ergaben sich praktische Veränderungen beim Umgang mit parasitären Erkrankungen. Zu einem sehr großen Ausmaß war Ivermectin das Ergebnis von simpler Wissenschaft. Es war keine konventionelle Wissenschaft; es war keine offenkundige Wissenschaft; stattdessen war es simple Wissenschaft.

Es gibt eine Frage, die hier einen kleinen Exkurs erfordert. In den letzten Wochen wurde ich oft gefragt, wie ich mich fühlte, als ich vom Nobelpreis erfuhr. Ich kann ohne zu zögern sagen, dass unmittelbar zwei Gefühle auf mich einstürzten. Das eine war Freude und Dankbarkeit. Und das andere war eine Empfindung von Traurigkeit – Traurigkeit darüber, dass so viele, die zum Erfolg dieser Entdeckung beigetragen haben, nicht persönlich benannt werden konnten. Aber ich stehe hier stellvertretend für die Forschergruppe bei Merck & Co., und in dieser Rolle fühle ich mich unvorstellbar geehrt und dankbar.

Die Maus, von der ich eben sprach, war eine einzelne Maus. Ich will damit sagen, dass diese spezielle Diät nicht auf herkömmliche Weise an einer Gruppe von Mäusen getestet

wurde, sondern nur an dieser einen Maus. Das Futter war deshalb speziell, weil es mit einer Flüssigkeit angereichert war, in der man ein Bakterium gezüchtet hatte. Andere einzelne Mäuse erhielten Futter, die mit anderen Flüssigkeiten angereichert waren, in denen man andere Bakterien gezüchtet hatte. Aber das Bakterium, das die Maus von ihrer Wurminfektion heilte, war das einzige, das dieses tat. Diese Methode des Testens von „Fermentationsbrühen“ auf eine Wirkung gegen Wurmbefall („anthelminthisch“) wurde von Dr. John Egerton und seinen technischen Mitarbeitern in den Merck Laboratories entwickelt; von dort stammt auch das Konzept der Reduktion von Versuchstiergruppen bis zum Einzeltier, das von Dr. Dan Ostlind eingeführt wurde.^[1,2]

Die Flüssigkeit, die dem Mäusefutter beigegeben wurde, war von einem Bakterium fermentiert worden, das eines von hunderten von Mikroben war, die Merck von Satoshi Omura und seinem Team von Chemikern und Mikrobiologen vom Kitasato Institute in Tokio empfangen hatte. Ich hatte viele Jahre später das Vergnügen, Dr. Omura in Tokio zu besuchen; und nun teilt er mit mir den Preis, der uns heute hierher gebracht hat.

Mikroorganismen wirken nicht alle gleich und sehen nicht alle gleich aus. Das Kitasato Institute war ebenso wie Merck an solchen Arten interessiert, die sich von der Masse abheben, und auf der Suche danach arbeiteten beide zusammen. Mikrobiologen sind es überdrüssig, Mikroorganismen zu finden, die schon gefunden wurden. Professor Omura schickte uns Mikroben, die Mikrobiologen noch unbekannt waren. In unserem neuen Maus-Versuch fanden wir, wie oben beschrieben, dass eine dieser unbekannten Mikroben eine unbekannte Substanz produzierte – und dass diese Substanz antiparasitäre Aktivität aufwies. Darüber hinaus war die antiparasitäre Aktivität unvergleichlich hoch.

Simplizität in der Geschichte des Ivermectins gab es nur am Anfang. Von da ab gab es Komplexität – Jahre an komplexer Grundlagenforschung und Jahre an komplexer Entwicklungsforschung. Pharmazeutische Entwicklung ist ein Inbegriff von Komplexität, nicht von Simplizität.

[*] W. C. Campbell

Research Institute for Scientists Emeriti, Drew University
Madison, NJ 07940 (USA)
E-Mail: wcampbel@drew.edu

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2015. Wir danken der Nobelstiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Vortrages.

Die antiparasitäre Wirkung in der Versuchsmaus war eine anthelminthische Wirkung, also gegen parasitische Würmer gerichtet. Dies wurde in zusätzlichen Versuchen schnell bestätigt, und die Aktivität war so enorm, dass großes Interesse entstand. Schon bald gingen viele Dinge auf einmal vor sich. Die Mikrobiologen beschrieben das Bakterium als neue Spezies von *Streptomyces*.^[3] Fermentierungschemiker und Biologen isolierten die geheimnisvolle Substanz, die Würmer abtötete; und sie brachten das Bakterium dazu, seine Wirkung im großem Übermaß zu tun.^[4] Analytische Chemiker lüfteten das größte Geheimnis, als sie mit höchst ausgeklügelten Techniken zeigten, dass die Substanz aus einem Komplex von acht eng verwandten Molekülen bestand,^[5] deren Struktur den Milbemycin-Pestiziden ähneln. Wir nannten die Substanz Avermectin. Die Synthesechemiker stellten hunderte (letztendlich sogar tausende) von verwandten Verbindungen her, während die Parasitologen Daten zur Wirksamkeit und Toxizität lieferten, die als Richtschnur für das Derivatisierungsprogramm genutzt wurden.^[6,7] Eines der Derivate (Abbildung 1) hatte ein Wirkungs- und Sicherheitsprofil, das besser war als das von

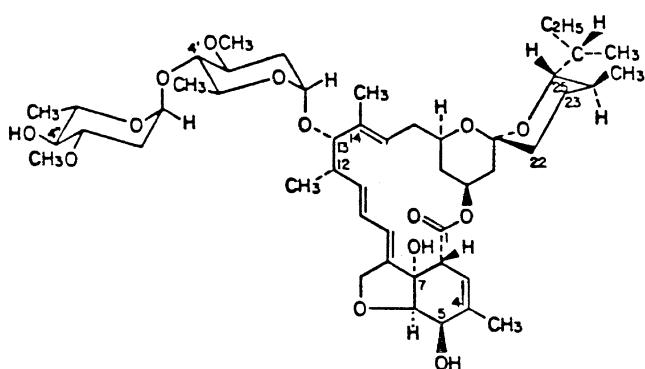


Abbildung 1. Die chemische Struktur von Ivermectin (22,23-Dihydro avermectin B1a). Bei der Vorstufe, Avermectin B1a, ist die Bindung zwischen C22 und C23 (in der Spiroketalgruppe oben rechts) nicht reduziert.

Avermectin. Die verbesserte Struktur entstand durch Reduktion der chemischen Bindung zwischen den Kohlenstoffen 22 und 23 des Avermectins. Es erschien uns logisch, das reduzierte Avermectin „Hyvermectin“ zu nennen. Bald kam jedoch heraus, dass „hyver“ in einer anderen Sprache „Testikel“ bedeutet, und so wurde aus „Hyvermectin“ „Ivermectin“.

Obwohl Ivermectin einmalig in seinem Ursprung ist, hat es inzwischen viele Verwandte – darunter Doramectin (aus einem Mutantenstamm von *Streptomyces avermitilis*); Selamectin, ein Derivat von Doramectin; Nemadectin (aus *Streptomyces cyanogriseus*); Moxidectin, ein Derivat von Nemadectin; Milbemycinoxim (aus dem makrocyclischen Lacton Milbemycin); Eprinomycin (ein Ivermectin-Derivat mit einer günstigen pharmakologischen Verteilung in Milchtieren).

Inzwischen ging die Forschung weiter. Die Parasitologen fanden heraus, welche Würmer abgetötet werden;^[8,9] die Biochemiker fanden heraus, wie die Würmer abgetötet

werden – oder eher, wie sie paralysiert werden.^[10] Im Fall parasitärer Würmer ist Paralysieren ebenso gut (oder aus Sicht des Wurms ebenso schlecht) wie Abtöten. Der Körper wird sich der paralysierten Würmer entledigen. Es wurde auch entdeckt, dass einige ektoparasitäre Arthropoden (darunter Läuse und Milben) ebenso wie endoparasitäre Insektenlarven auf Ivermectin empfindlich reagieren. Die Familie der antiparasitären makrocyclischen Lactone wurde als „Endektozide“ bekannt.

Mittendrin

Die Flut hereinkommender Neuigkeiten war aufregend. Diejenigen von uns, die mit neuen Wirkstoffen arbeiten, lernen jedoch bald, sich freudige Erwartung nur in gedämpfter Form zu erlauben – wissen wir doch, dass das ganze Projekt mit den schlechten Nachrichten von morgen kollabieren kann. Letztendlich war unser Projekt so vielversprechend, dass es in das „Entwicklungsstadium“ befördert wurde und noch mehr wissenschaftliche Disziplinen in das Projekt einbezogen wurden. Das bedeutete mehr Wissenschaftler. (In einer früheren Veröffentlichung habe ich 125 Wissenschaftler und Techniker von Merck namentlich genannt, die als Autoren an über 70 Publikationen innerhalb von 10 Jahren nach der ursprünglichen Entdeckung beteiligt waren.)^[11] Um nur eine Disziplin zu nennen: Veterinäre mit Expertise in Parasitologie wurden rekrutiert. Es waren Absolventen von Veterinärschulen aus der ganzen Welt, und die Breite und Tiefe ihres Wissens war wirklich erstaunlich. Unter ihrer Führung wurde Ivermectin gegen viele Parasitenarten in vielen Haustierarten in vielen Ländern getestet. Ihre Expertise trug zweifelsohne entscheidend zum Erfolg von Ivermectin bei. Der neue Wirkstoff sollte sich zur wichtigsten Substanz gegen parasitäre Erkrankungen bei Nutz- und Haustieren entwickeln. Trotz der Komplexität fanden sich alle Teile zusammen, resultierend in der Markteinführung von Ivermectin als Tierarzneimittel im Jahr 1981.

Dinge, die für gewöhnlich schlecht sind, wenden sich manchmal doch zum Guten. Erweist sich ein antiparasitärer Breitbandwirkstoff als unwirksam gegen einen wichtigen Parasiten, ist er meist dem Untergang geweiht. Aber nicht immer! Bei der Herzwurmerkrankung bei Hunden, die von dem Fadenwurm *Dirofilaria immitis* verursacht wird, ist der adulte Wurm das pathogenste Stadium. Ivermectin ist unwirksam gegen diesen Parasiten – aber das ist gut! Weil die Würmer die linke Herzkammer und die Lungenarterie befallen, könnte ein Verletzen und Austreiben der Würmer ein Lungenaneurysma verursachen. Bei der routinemäßigen Entwurzung von Hunden kann das Abtöten des adulten Herzwurms gefährlich werden – für den Hund und den Ruf des Tierarztes. Ivermectin ist also genau da unwirksam, wo man es gerne hätte.

Dennoch wird Ivermectin gewöhnlich als Vorbeugung gegen die Herzwurmerkrankung bei Hunden verwendet. Kurz vor der Entdeckung von Ivermectin hatte ich ein Programm bei Merck ins Leben gerufen, um einen Wirkstoff gegen die Herzwurmerkrankung zu suchen. Zu dieser Zeit gab es nur wenige Laborprojekte mit Fadenwürmern; das war

vor allem deshalb so, weil es keine zweckmäßigen Labormodelle gab. Um den Lebenszyklus von *D. immitis* im Labor nachzustellen, züchteten Lyndia Blair und ich zunächst Unmengen des Moskitos, die der Parasit als Zwischenwirt (Vektor) benötigt. Zu Beginn gab es keine Alternative zu Hunden als Wirtstieren; dann fanden wir, dass das Frettchen (*Mustela putorius furo*) ein sehr anfälliger Wirt für *D. immitis* ist.^[11] An ihm kann man gut die unreifen Stadien des Wurms (vor der Herzbesiedlung) untersuchen, allerdings lässt das kleine Frettchenherz nur schwerlich die Entwicklung der adulten Form zu. Später zeigten wir in Kooperation mit Dr. John McCall, dass das Frettchen ebenfalls ein geeigneter Laborwirt für einen anderen parasitären Fadenwurm ist, und zwar für denjenigen, der lymphatische Filariose (einschließlich der Elephantiasis) verursacht.^[12] Als dann Ivermectin da war, konnten wir sofort mit den Forschungsarbeiten beginnen, die in der ersten Herzwurmprävention bei Hunden durch monatliche Gabe eines Medikaments mündete.^[13] Das Produkt wurde schnell äußerst populär.

Der potenzielle Wert von Ivermectin in der Humanmedizin wurde dabei nicht übersehen. Ich hatte immer darauf bestanden, dass zu den Arbeitsthemen unserer Abteilung auch die Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Bekämpfung von Parasiten beim Menschen gehörte. In den 1960er Jahren berichtete Nelson in Großbritannien über die Wanderung und Visualisierung von Larven des Fadenwurms *Onchocerca* in den Ohren experimentell infizierter Mäuse, und ich hatte dies als möglichen Ausgangspunkt für ein chemotherapeutisches Testsystem angesehen. Als meine Kollegen fanden, dass Ivermectin gegen die Larven von *Onchocerca cervicalis* in der Haut von Pferden aktiv ist,^[14] wusste ich, dass die Zeit zum Handeln gekommen war. Mein Chef, Dr. Jerry Birnbaum, bewilligte begeistert mein Vorhaben, Dr. Bruce Copeman in Australien dazu einzuladen (mit finanzieller Unterstützung von Merck), eine Studie mit Ivermectin gegen einen verwandten Parasiten, *Onchocerca gutturosa*, in Rindern durchzuführen. Die Studie wurde mit freundlicher Hilfe von Dr. Ian Hotson, dem Leiter der Merck-Forschungsabteilung für Tiergesundheit in Australien, organisiert, und die Ivermectin-Behandlung erwies sich als wirksam.

Die Ergebnisse unserer Studien gegen verschiedene Parasiten in unterschiedlichen Tieren ließen erwarten, dass Ivermectin auch gegen parasitäre Infektionen beim Menschen wirken könnte. Mit Blick auf therapeutische Notwendigkeiten gegen humane Parasiten war ich sicher, dass der aktuell größte Bedarf bei der Flussblindheit lag, die von einer weiteren *Onchocerca*-Art, *Onchocerca volvulus*, verursacht wird. Die klinische Erprobung einer möglichen Anwendung von Ivermectin beim Menschen konnte nicht auf die leichte Schulter genommen werden; genauso wenig auf die leichte Schulter zu nehmen war jedoch die Aussicht auf einen außergewöhnlichen klinischen Nutzen. Birnbaum und ich wandten uns mit dieser Botschaft an die oberste Ebene der Merck-Forschungsleitung.

Es war ein aufregender Moment für uns beide. Der Vorsitzende der Merck-Forschung war zu dieser Zeit Dr. Roy Vagelos – und er und seine ranghöchsten Berater genehmigten eine Studie mit Ivermectin am Menschen. Es sollte ein sehr behutsamer Test der Wirksamkeit von Ivermectin an

Patienten in frühen Stadien der Flussblindheit sein – bevor Schäden am Auge entstanden waren.

Im Februar 1981 wurden die ersten Studien im Senegal durchgeführt. Beteiligt waren Dr. Mohammed Aziz von Merck, Dr. Samba Diallo von der Universität Dakar und Dr. Michel Larivière von der Universität Paris. Die ersten Untersuchungen ergaben, dass Ivermectin gegen die mikroskopisch kleinen Wurmlarven in der Haut von Onchozerkosepatienten wirkte.^[15] Dies erwies sich als ein Meilenstein bei der Entwicklung von Ivermectin für die Humanmedizin.

Um zu verstehen, warum dies so bedeutsam war, muss man wissen, dass bei der Flussblindheit – anders als beim Herzwurm im Hund – nicht der adulte Wurm der Hauptschädling ist. Vielmehr sind es die Nachkommen, die mikroskopisch kleinen Wurmbabies, die Haut und Augen schädigen. Können diese sicher abgetötet werden, wird der weitere Verlauf der Krankheit geblockt. Und genau das ist die Wirkung von Ivermectin – wie bald durch viele Forscher bestätigt wurde.^[16]

Da die Flussblindheit vor allem im französischsprachigen Afrika sehr verbreitet war, wurden die Ergebnisse der klinischen Tests unter der Leitung von Dr. Philippe Gaxotte von Merck den französischen Behörden vorgelegt. Ivermectin wurde im Oktober 1987 für die Anwendung beim Menschen zugelassen. Die Konzernleitung von Merck reagierte in weniger als einem Monat.

Im Oktober 1987 gab Vagelos, inzwischen CEO bei Merck, bekannt, dass das Unternehmen den Wirkstoff zur Bekämpfung der Flussblindheit spenden werde (Abbildung 2). Mohammed Aziz war bei der Veranstaltung anw-



Abbildung 2. Der Verfasser (rechts) im Gespräch mit Dr. Mohammed Aziz (Mitte) und Dr. Kenneth Brown (links) auf der Pressekonferenz 1987 in Washington D.C., auf der Dr. Roy Vagelos ankündigte, dass Merck & Co Ivermectin zur Vorbeugung gegen Flussblindheit spenden werde.

send, starb aber noch im selben Jahr. Sein Nachfolger als Direktor für die humanmedizinische Entwicklung von Ivermectin bei Merck wurde Dr. Kenneth Brown. Die außerordentliche Entscheidung, den Wirkstoff zu spenden, erfuhr breite Würdigung als ein historischer Moment der Krankheitsbekämpfung. Ich will hier nicht näher darauf eingehen. Die Entscheidung löste beispiellose Bemühungen um die Verteilung des Medikaments aus, und das Programm wurde von vielen Parteien getragen. Ich erwähne nur die Weltbank, Mercks Mectizan Donation Program, die WHO und das Carter Center; aber auch viele andere Institutionen waren beteiligt (Abbildungen 3 und 4). In den folgenden 30 Jahren wurden etwa 2 Milliarden Behandlungen verabreicht. Das Ergebnis war eine sich ständig verbessерnde Kontrolle der Flussblindheit, in einigen Ländern gelang sogar die gesicherte Ausrottung.^[17] Die führenden Personen hinter diesem riesi-

gen Programm waren ebenfalls zahlreich – einen von ihnen möchte ich an der Stelle nennen, denn er ist Schwede! Es ist Dr. Björn Thylefors,^[18] und es ist mir eine Ehre, dass er an einigen Aktivitäten in dieser Woche teilnimmt. Aktuell wird Ivermectin auch bei der klinischen Behandlung anderer Erkrankungen eingesetzt, z.B. von Kräfte, und spielt eine wichtige Rolle bei einer Kampagne zur Bekämpfung von lymphatischer Filariose (durch Gabe von Albendazol in Kombination mit Ivermectin oder Diethylcarbamazin).

Das Ende

Das Ende von Ivermectin ist nicht in Sicht. Meine Ausführungen hingegen enden mit einem Blick auf die Vergangenheit und einigen Gedanken zur Zukunft.

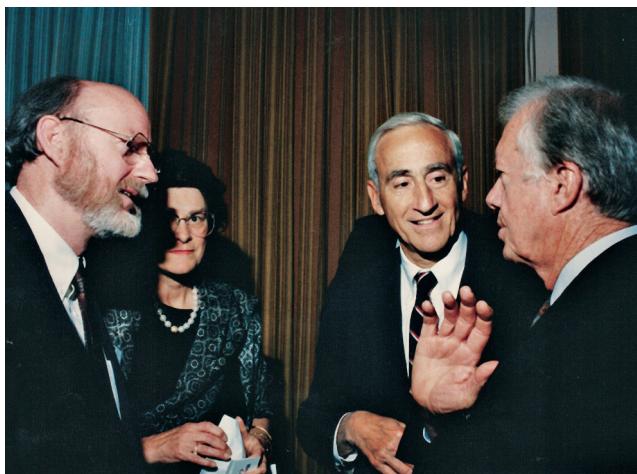


Abbildung 3. US-Präsident Jimmy Carter, Vorsitzender des Carter Center, im Gespräch mit Dr. P. Roy Vagelos, dem Verfasser und seiner Ehefrau über die Bekämpfung der Flussblindheit. Aufgenommen bei den Vereinten Nationen, New York, am 23. September 1992.

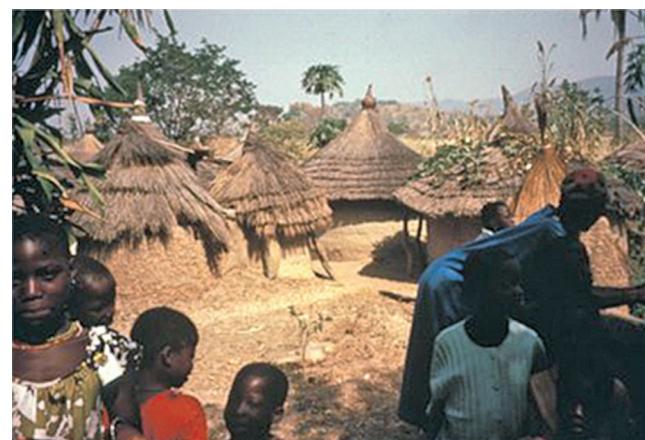


Abbildung 5. Eines der von mir besuchten entlegenen Dörfer im nördlichen Togo. Die Flussblindheit war endemisch und einige der gemeinschaftlich getragenen Studien wurden hier durchgeführt.

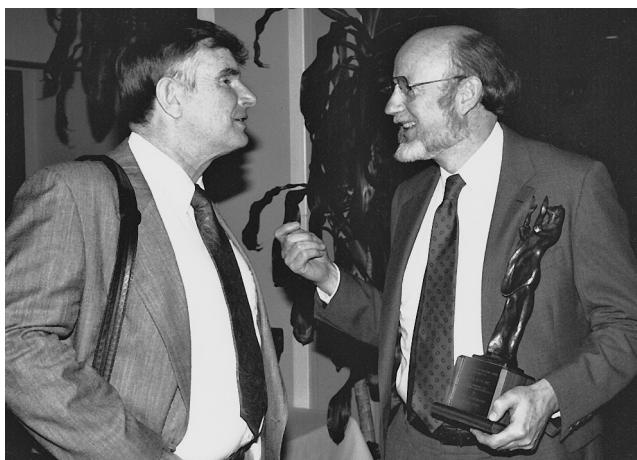


Abbildung 4. Dr. Daniel G. Sissler überreicht den Helen Keller International Award an den Verfasser, stellvertretend für Merck & Co. Aufgenommen bei den Vereinten Nationen, New York, am 14. September 1998.



Abbildung 6. Eine der vielen Formen von Hautschädigungen, die Onchozikerpatienten über einen Zeitraum von Jahren entwickeln, in der Folge eines längeren Zeitraums von quälendem Juckreiz.

Die hier gezeigten Fotos, die ich 1988 in Westafrika aufgenommen habe (Abbildungen 5–7), sind Zeichen des Übergangs. Die Laborarbeit war getan; die notwendigen Feldversuche für veterinär- und humanmedizinische Anwendungen waren abgeschlossen; die Machbarkeit einer gemeinschaftsbasierten Verwaltung des Medikaments gegen Flussblindheit wurde erprobt, und die Fotos zeugen von diesem Prozess. Gigantische Kampagnen gegen Flussblindheit und lymphatische Filariose standen unmittelbar bevor und sollten schon bald von einer Vielzahl von Pflegekräften, Medizinern, Verwaltungspersonal und einem visionären Führungsteam vorangetrieben werden. Ihre Heldenataten werden von anderen erzählt werden. Die Fotos, die ich mitgebracht habe, sind Mahnzeichen einer längst vergangenen Zeit.

Ich kehre nun zu dem Maus-Versuch zurück, mit dem ich begonnen habe. Die Durchführung des Versuchs war offenkundig simpel. So war aber auch das Prinzip! Ganz etwas anderes war es jedoch, sich diesen Versuch auszudenken – das war ein innovativer Denkprozess seitens meiner Kollegen; aber das zugrundeliegende wissenschaftliche Prinzip war simpel. Es war bizarr! – aber simpel. Ich habe es so beschrieben: Man hat eine Serie einzeln infizierter Mäuse. Man behandelt jede Maus mit einer unbekannten Menge einer unbekannten Substanz, die vielleicht nicht da ist. Und dann überprüft man, ob die Behandlung wirkt.

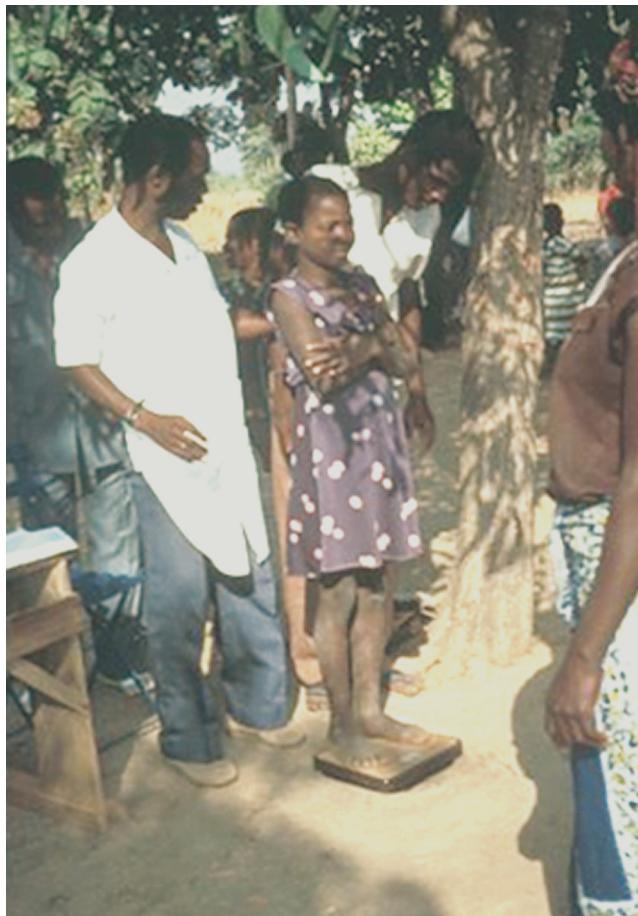


Abbildung 7. Eine provisorische Klinik im Freien, wo unter genauen Aufzeichnungen Ivermectin verabreicht wurde.

Äußerlich betrachtet scheint dies all dem Hohn zu sprechen, was uns über Wissenschaft gelehrt wurde, über streng reglementierte Systeme und die Bedeutung von Messungen. Aber wir müssen verstehen, dass auch empirische Forschung streng reglementierte Wissenschaft ist. Empirische Forschung war die Grundlage für die Entdeckung vieler antiparasitärer Substanzen (Abbildung 8). Dennoch ist das Prinzip von „trial



Abbildung 8. Thiabendazol wurde wie andere antiparasitäre Wirkstoffe durch simple empirische Forschung entdeckt. Das Foto zeigt zwei Wissenschaftler bei Merck, die eine Schlüsselrolle bei der Entdeckung spielten: den Parasitologen John R. Egerton (links) und den Chemiker Horace D. Brown (rechts). Thiabendazol wurde 1961 als Breitband-Anthelminthikum eingeführt.

and error“ in der Forschung in den letzten Jahren in schlechten Ruf geraten und aus der Mode gekommen. Aber wenn wir diese Art von Forschung ganz aufgeben, können wir nicht wissen, welchen Preis an ausgebliebenen Entdeckungen wir dafür zu zahlen haben.

Ich habe vor kurzem den Vorschlag gemacht, die Erde intensiver nach neuen Naturstoffen zu durchsuchen, um auf diese Weise neue Moleküle für die Entwicklung von Chemotherapien zu finden.^[19] Schwerpunkt wären zunächst Substanzen, die durch Fermentation von Mikroorganismen gebildet werden; die Suche könnte aber auch auf Substanzen ausgeweitet werden, die von anderen Lebewesen gebildet werden. Einsatzgebiete wären nicht notwendigerweise nur Infektionskrankheiten, sondern allgemein medizinische Indikationen. Ich habe dies bei einer Gelegenheit meinen „unpopulären Vorschlag“ genannt – unpopulär deshalb, weil ihm der Glanz erhabener Wissenschaft fehlt. Aber obwohl der Vorschlag einen alten Gedanken aufgreift, ist er auch nach vorn gerichtet. Er würde auch nicht nur auf der Wissenschaft gründen – sondern auch auf Talenten, wie sie in der Logistik, der Finanzwelt und im Management reichlich vorhanden sind.

Das empirische Testen von Naturstoffen auf antiparasitäre Aktivität könnte letztlich Wirkstoffe hervorbringen, die hilfreich für bereits laufende Kampagnen zur Kontrolle heimtückischer Wurmerkrankungen sein könnten, wie z. B.

durch Erdreich übertragene Wurminfektionen. Dennoch sollte eine chemotherapeutische Krankheitsbekämpfung nicht als alleinige Option gesehen werden. Unnatürliche Maßnahmen können schnell unvorhergesehene Folgewirkungen haben. Je breiter das Aktivitätsspektrum einer biodynamischen Substanz ist, desto mehr müssen wir uns gegen die Gefahren eines unsachgemäßen Einsatzes wappnen. Da wir uns auf eine sachgemäße Verwendung nicht sicher verlassen können, sollten wir Krankheiten möglichst ohne Chemikalien bekämpfen. Auch wenn gegenwärtig nur wenige brauchbare Impfstoffe gegen Wurmerkrankungen verfügbar sind, sollten wir lernen, effektive Immunantworten auf eine natürlich kontrollierbare Weise zu stimulieren oder zu simulieren.

Spät nachmittags besteige ich oft einen nahegelegenen Hügel – kein Berg, nur ein grasbedeckter Hügel, eine halbe Meile hoch ... „Half-mile Hill“. Von oben habe ich einen fabelhaften Blick auf Wälder und Seen und einen Himmel, der sich im Abendrot färbt. Es ist ein Moment erhabender Ruhe; und mit ihm kommt das Bewusstsein, dass viele Menschen nicht in natürlicher Schönheit und Frieden leben. Um dieses schreckliche Ungleichgewicht zu überwinden, unternehmen viele Menschen große Anstrengungen, und eines ihrer Ziele ist die Verbesserung der Gesundheit weltweit. Wenn wir die Wissenschaft hinzunehmen, sollten wir immer daran denken, dass sich manche Lösung in einer Wissenschaft finden, die simpel ist.

Danksagung

Die Fotos in den Abbildungen 5–7 wurden vom Verfasser mit Genehmigung der fotografierten Personen aufgenommen. Abdruck der übrigen Fotos mit Genehmigung von Merck & Co.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10184–10189
Angew. Chem. **2016**, *128*, 10338–10343

- [1] „The genesis of the antiparasitic drug ivermectin“: W. C. Campbell in *Inventive Minds: Creativity in Technology* (Hrsg.: R. J. Weber, D. N. Perkins), Oxford University Press, New York, **1992**, S. 194–214.
- [2] „History of ivermectin and abamectin: with notes on the history of later macrocyclic lactone antiparasitic agents“: W. C. Campbell, *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2012**, *13*, 853–865.
- [3] „Isolation and characterization of the producing organism“: R. W. Burg, E. O. Stapley in *Avermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.

- [4] „Fermentation development and process improvement“: N. M. Omstead, L. Kaplan, B. C. Buckland in *Avermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.
- [5] „Avermectins: structure determination“: G. Albers-Schoenberg, B. H. Arison, J. C. Chabala, A. W. Douglas, P. Eskola, M. H. Fisher, A. Lusi, H. Mrozik, J. L. Smith, R. L. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4216–4221.
- [6] „Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent“: J. C. Chabala, H. Mrozik, R. L. Tolman, P. Eskola, A. Lusi, L. H. Peterson, M. F. Woods, M. H. Fisher, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1134–1136.
- [7] „Chemistry“: M. H. Fisher, H. Mrozik in *Avermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.
- [8] „Avermectins, a new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1a} component“: J. R. Egerton, D. A. Ostlind, L. S. Blair, C. H. Eary, D. Suhayda, S. Cifelli, R. F. Riek, W. C. Campbell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 372–378.
- [9] „Efficacy of ivermectin versus dual infections of *Haemonchus contortus* and *Heligmosomoides polygyrus* in the mouse“: D. A. Ostlind, W. G. Mickle, S. Smith, D. V. Ewanchiw, S. Cifelli, *J. Parasitol.* **2013**, *99*, 168–169.
- [10] „Mode of action of ivermectin“: M. J. Turner, J. M. Schaeffer in *Avermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.
- [11] „Dirofilaria immitis: experimental infections in the ferret (*Mustela putorius furo*)“: W. C. Campbell, L. S. Blair, *J. Parasitol.* **1978**, *64*, 119–122.
- [12] „Brugia pahangi and Dirofilaria immitis: experimental infections in the ferret, *Mustela putorius furo*“: W. C. Campbell, L. S. Blair, J. W. McCall, *Exp. Parasitol.* **1979**, *47*, 327–332.
- [13] „Trial of avermectin B1a, mebendazole and melarsoprol against pre-cardiac Dirofilaria immitis in the ferret (*Mustela putorius furo*)“: L. S. Blair, W. C. Campbell, *J. Parasitol.* **1978**, *64*, 1032–1034.
- [14] „The antiparasitic activity of ivermectin in horses“: J. R. Egerton, E. S. Brokken, D. Suhayda, C. H. Eary, J. W. Wooden, R. L. Kilgore, *Vet. Parasitol.* **1981**, *8*, 83–88.
- [15] „Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis“: M. A. Aziz, B. H. Diallo, I. M. Diop, M. Lariviere, M. Porta, *Lancet* **1982**, *320*, 171–173.
- [16] „Use of ivermectin in humans“: B. M. Greene, K. R. Brown, H. R. Taylor, in *Avermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.
- [17] Mectizan Donation Program 2016. Online website: <http://www.mectizan.org>.
- [18] „Towards the elimination of onchocerciasis“: B. Thylefors, M. Alleman, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2006**, *100*, 733–746.
- [19] „Lessons from the history of ivermectin and other antiparasitic agents“: W. C. Campbell, *Annu. Rev. Anim. Biosci.* **2016**, *4*, 1–14.

Eingegangen am 11. Februar 2016
 Online veröffentlicht am 31. Mai 2016
 Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich