

## Avermectine

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201602164  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201602164

# Ein vortreffliches Geschenk der Erde: Ursprünge und Auswirkungen der Avermectine (Nobel-Aufsatz)\*\*

Satoshi Ōmura\*

Anthelminthika · Flussblindheit · Ivermectin ·  
Medizinische Chemie · Wurmbefall

## Einleitung

Der Ursprung eines der weltweit führenden, revolutionärsten und vielseitigsten Wirkstoffe liegt in japanischer Erde – buchstäblich und im übertragenen Sinne. Ivermectin, eine Substanz für viele Zwecke, stammt von einem einzelnen Mikroorganismus, der in japanischem Erdreich entdeckt wurde. Ivermectin wird Jahr für Jahr mehr als 250 Millionen Menschen kostenlos verabreicht – das sind doppelt so viele, wie in ganz Japan leben. Kein anderes Medikament hat eine solche Bedeutung für die Verbesserung der Weltgesundheit und das Wohlergehen von Hunderten Millionen von Männern, Frauen und Kindern, meist in armen und unterentwickelten Regionen. Ivermectin widersteht vielen vorgefassten Konzepten, so haben sich trotz vieler Jahre intensiver Monotherapie im Menschen noch keine Resistenzen entwickelt. Daher wurde Ivermectin in die Liste der unentbehrlichen Medikamente der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen, eine Zusammenstellung der wichtigsten Medikamente, die zur Sicherung der medizinischen Grundversorgung benötigt werden. Internationale Gremien haben den beispiellosen Schritt empfohlen, Ivermectin zur massenhaften Verabreichung gegen Parasiteninfektionen in Entwicklungsländern als eine einfache, vorbeugende und kurative Maßnahme zugunsten des allgemeinen Gesundheitszustandes vorzusehen.<sup>[1]</sup>

Ivermectin und seine Ausgangsverbindung Avermectin sind antiparasitäre Stoffe mit extrem breitem Wirkungsspektrum. Ivermectin gehört zu den wenigen Verbindungen im Rang einer „Wunderdroge“ (wie Penicillin und Aspirin) – die sich nebenbei alle von Naturstoffen ableiten. Es ist vor allem auch ein Wirkstoff für die Armen. Ivermectin wird immer mehr zur Ausrottung und Behandlung hartnäckiger Tropenkrankheiten eingesetzt und bietet eine Lösung für bislang unbeugsame Gesundheitsprobleme. Es ist das wirkungsvollste Antiinfektivum im klinischen Einsatz; die sichere Einzeldosis für Erwachsene von rund 12 mg einmal jährlich ist weitaus niedriger als die von Penicillin oder Tetracyclin, die tägliche Dosen von 1000 mg oder mehr erfordern.

Die Avermectine und das Derivat Ivermectin wurden Mitte der 1970er Jahre identifiziert. Die Entdeckung war insofern außergewöhnlich, als Avermectin das weltweit erste Endektozid war; der Begriff Endektozid wurde speziell für Verbindungen eingeführt, die Parasiten innerhalb und außerhalb des Körpers abtöten können. Die Avermectine waren

2- bis 3-mal wirksamer als damals verfügbare Wirkstoffe. Außerdem ist Ivermectin oral, topisch und parenteral wirksam und zeigt keine Hinweise auf Kreuzresistenzen mit verbreiteten antiparasitären Substanzen.<sup>[2–4]</sup> Seit seiner Entdeckung sind die direkten und indirekten Erfolge von Ivermectin mit Blick auf die globale Gesundheit der Bevölkerung und die sozioökonomische Wohlfahrt unschätzbar groß. Die Entdeckung geschah in einer Phase, in der sich die Medizin verstärkt auf vernachlässigte und scheinbar unbesiegbare Krankheiten fokussierte, welche die Bevölkerung in unterentwickelten tropischen Ländern seit Jahrhunderten verfolgen. Das neu entwickelte antiparasitäre Ivermectin bot eine sichere, einfache und effiziente Lösung und brachte einige dieser Krankheiten an den Rand der Ausrottung.

Genauso wie in anderen Bereichen sind es auch in der Wissenschaft stets einzelne Menschen, die Veränderungen der bestehenden Verhältnisse bewirken. Die Entdeckung der Avermectine war das Ergebnis einer internationalen multidisziplinären Forschungsk Kooperation zwischen einer öffentlichen Institution (dem japanischen Kitasato Institute) und einem Pharmaunternehmen (Merck, Sharp & Dohme). Die erfolgreiche Geschichte dieser wegweisenden Partnerschaft hing stets von dem felsenfesten Engagement, den Fähigkeiten und Qualitäten der beteiligten Menschen ab, die es zu Wege brachten, die Differenzen zwischen den Kulturen, Arbeitsweisen und Zielrichtungen zu überwinden.

In gleicher Weise fußte auch die Verteilung des Wirkstoffs auf einer beispiellosen Partnerschaft von öffentlichen und privaten Geldgebern, multilateralen Agenturen, Geberorganisationen, Regierungen, Nichtregierungsorganisationen, Wissenschaftlern, Medizinern und betroffenen Gemeinschaften.

## Ivermectin: wegbereitende Studien

Das Kitasato Institute (KI), gegründet 1914 von Shibasaburo Kitasato, hat eine lange Geschichte als weltweit füh-

[\*] Prof. Dr. S. Ōmura  
Kitasato University, Kitasato Institute for Life Sciences  
Minato-ku, 9-1, Shirokane 5-chome, Tokyo, 108-8642 (Japan)  
E-Mail: omuras@insti.kitasato-u.ac.jp

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

rendes Zentrum für die Entdeckung von Wirkstoffen und Impfstoffen, hauptsächlich auf Naturstoffbasis. Shibasaburo Kitasato gilt als Urvater der Serotherapie und war 1901 für den ersten Nobelpreis nominiert. Die Erforschung und Entwicklung chemotherapeutischer Wirkstoffe für den praktischen Einsatz sind zentrale Anliegen der Tätigkeit des Instituts. Vor über 100 Jahren entwickelte Sahachiro Hata gemeinsam mit Paul Ehrlich in einer wegweisenden Arbeit Salvarsan, ein Medikament gegen Syphilis, die zur damaligen Zeit ein globales Gesundheitsproblem darstellte. Salvarsan gilt als der erste chemotherapeutische Wirkstoff auf der Welt. In den 1930er Jahren mündeten Zenjiro Kitasatos Forschungen über Pflanzenalkaloide und -terpenoide in der Entwicklung des hustenstillenden Sapogenins. In den späten 1940er Jahren arbeitete Toju Hata über Antibiotika aus Mikroorganismen und entdeckte 1953 Leucomycin und 1956 den Antitumorwirkstoff Mitomycin.

Ich kam Mitte der 1960er Jahre an das Kitasato Institute und hatte mich zu dem Zeitpunkt bereits mit verschiedenen Aspekten der Fermentation befasst und einige Erfahrung mit der damals neuen Technik der Kernresonanzspektroskopie (NMR) zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen gesammelt. Zwei bedeutende Kollegen damals waren Kiyoshi Shiga und Hideyo Noguchi. Am KI arbeitete ich zunächst an der Aufklärung der Stereostruktur einiger Verbindungen. Ich realisierte, dass ich nur solche Verbindungen identifizieren konnte, auf deren Entdeckung andere bereits viel Zeit und Mühe verwendet hatten. Ich setzte mir zum Ziel, ebenfalls neue Verbindungen in Form mikrobieller Metaboliten zu identifizieren sowie ihre Strukturen und bioaktiven Eigenschaften zu untersuchen. Meine Aufmerksamkeit galt den Bodenbakterien; ich entstamme einer Bauernfamilie und habe tiefen Respekt vor der Natur und ihrer Rolle als Hauptquelle fast aller Materialien, die wir zum Überleben brauchen. Ein Gramm Erdreich enthält  $10^9$  bis  $10^{10}$  Mikroorganismen aus mehr als einer Million Bakterienarten,<sup>[5]</sup> und nach meiner Erfahrung enthält etwa ein Drittel der getesteten Bodenproben antimikrobielle Substanzen. Leider gibt es keinen allgemein akzeptierten „Goldstandard“ für Methoden zur Isolierung und Identifizierung von Bodenbakterien und anderen Mikroorganismen. Verdünnungsreihen und Ausplattieren ist ein guter Anfang, um Bakterienkolonien aus dem Boden zu isolieren, aber bereits in diesem frühen Stadium ist die Wahl des Isolationsmediums entscheidend und hängt von den spezifischen Zielen ab. Man muss daher Verfahren entwickeln, die sorgfältig mit der enormen Vielfalt der Organismen umgehen. Infolgedessen schärfte ich meine Forschung auf die Suche nach neuen Antibiotika und anderen biologisch interessanten mikrobiellen Stoffwechselprodukten wie Wachstumsfaktoren, Enzymen und Enzyminhibitoren. Ich war davon überzeugt, und das gilt bis heute, dass der Schlüssel zur Entdeckung neuer Verbindungen in der Anwendung neuer und innovativer Suchverfahren liegt.

In der Wissenschaft ist Erkenntnisgewinn längst kein schneller Prozess mehr. Zeit, Geduld, Versuch und Irrtum sind unentbehrliche Bestandteile jedes Such- und Screeningprozesses. Die meisten Screeningsysteme sind effektiv wie eh und je; dennoch habe ich im Laufe der Zeit ein oder zwei neue Strategien im Jahr ausgearbeitet und eingeführt sowie

existierende Systeme verworfen, wenn die Ressourcen eine Fortführung der Technik nicht zuließen. Allgemein haben wir nun mindestens 10 spezifisch angepasste Screeningsysteme routinemäßig in Betrieb.

Viele Systeme sind erfolgreich, andere zeigen nicht die erhofften Ergebnisse, was aber nicht bedeutet, dass sie nicht funktionieren. In diesem Fall habe ich mich immer an die berühmten Worte Louis Pasteurs gehalten, wonach der Zufall den vorbereiteten Geist begünstigt. Ich glaube, dass das der Schlüssel für die Untersuchung und Aufklärung der geheimnisvollen Welt der Mikroorganismen ist. Dieser Gesinnung bin ich immer treu geblieben, und so enthüllte mir die Natur annähernd 500 mikrobielle Metaboliten mit einzigartigen oder nützlichen bioaktiven Eigenschaften, von denen sich einige direkt oder indirekt als unschätzbar wichtig für die Menschheit erwiesen haben (Abbildung 1).

• Mikroorganismen:	
Neue Gattungen	13
Neue Arten & Unterarten	53
• Neue Verbindungen	483
• Nützliche Verbindungen	26
• Zielstrukturen für die Totalsynthese	>100

Abbildung 1. Entdeckungen (1965–2014).

Die akribische Arbeit am KI umfasst viele der ersten Schritte auf dem langen Weg zur Entwicklung eines erfolgreichen Wirkstoffs oder einer nützlichen chemischen Substanz. Wir nehmen Proben aus der Natur, die Mikroorganismen enthalten. Wir lassen die Mikroben auf Agarnährböden wachsen und kultivieren sie langsam bis zur Reinkultur; dabei achten wir darauf, neue Arten zu finden. Organismus und Stamm werden identifiziert, in Flüssigkultur angezogen und daraus eine Kulturbrühe gewonnen. Damit führen wir erste Tests durch, zum Beispiel eine erste Metabolitenanalyse. Im Falle des Mikroorganismus, aus dem Ivermectin gewonnen wurde, fanden wir zum Beispiel, dass er auch eine toxische Verbindung produziert, das Oligomycin. Dieses Wissen erwies sich als sehr wertvoll, weil damit später Toxizitätsprobleme in Tiermodellen erklärt werden konnten. Sind diese Schritte erst einmal durchlaufen, können wir den Prozess in einen Laborfermenter aufstufen, was die Identifizierung des Organismus und seine Aufbewahrung erleichtert, ebenso wie die Reinigung und Strukturanalyse von vielversprechenden Verbindungen (Abbildung 2). Danach konservieren wir alle Mikroorganismen und Verbindungen in unseren Bibliotheken für künftige Tests und Evaluierungen, entweder durch Wissenschaftler des KI oder durch andere.

Unser Routineablauf ist so, dass wir ungewöhnliche Mikroorganismen in der Absicht selektieren, möglichst viele neue Substanzen zu finden. Außerdem verfolgen wir meist nicht ein einzelnes spezifisches Ziel, sondern wenden ein

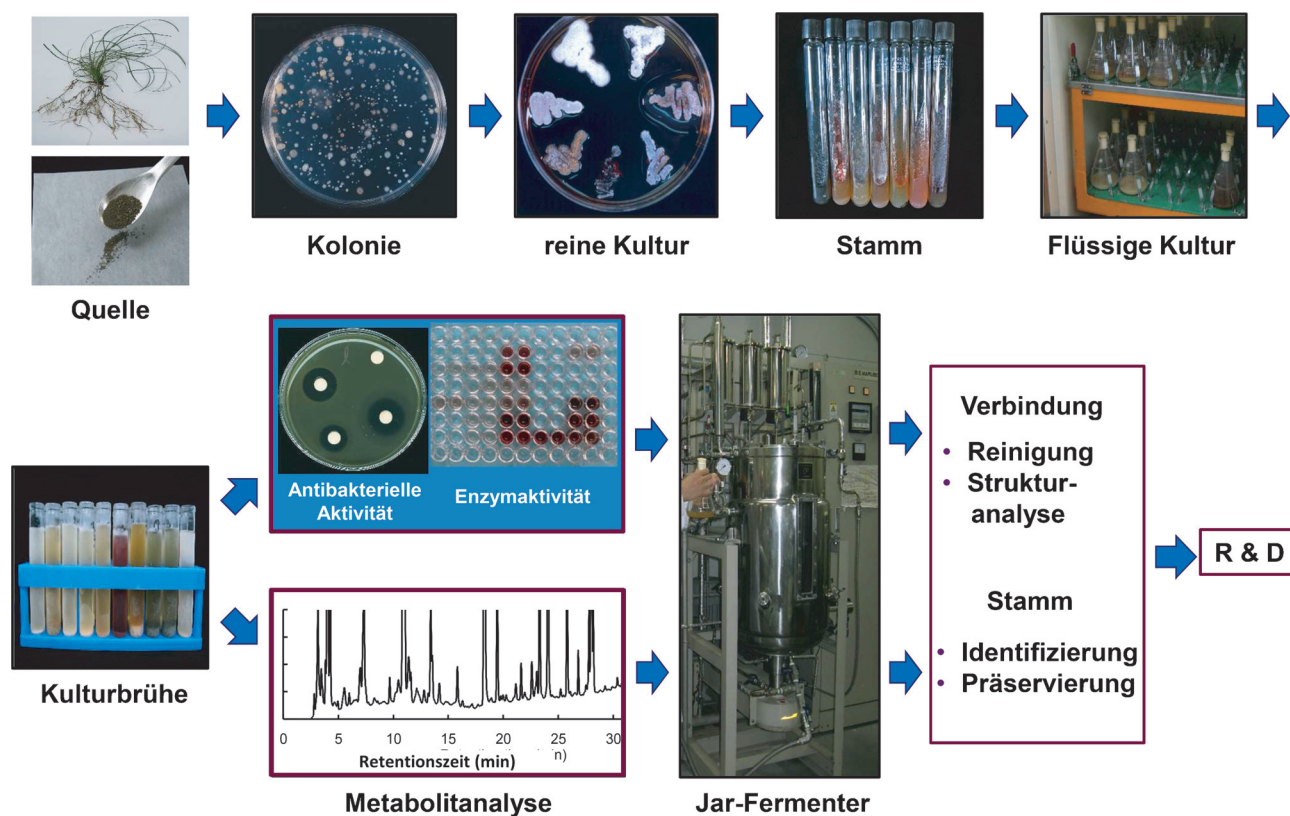


Abbildung 2. Suche nach neuen biologisch aktiven Verbindungen.

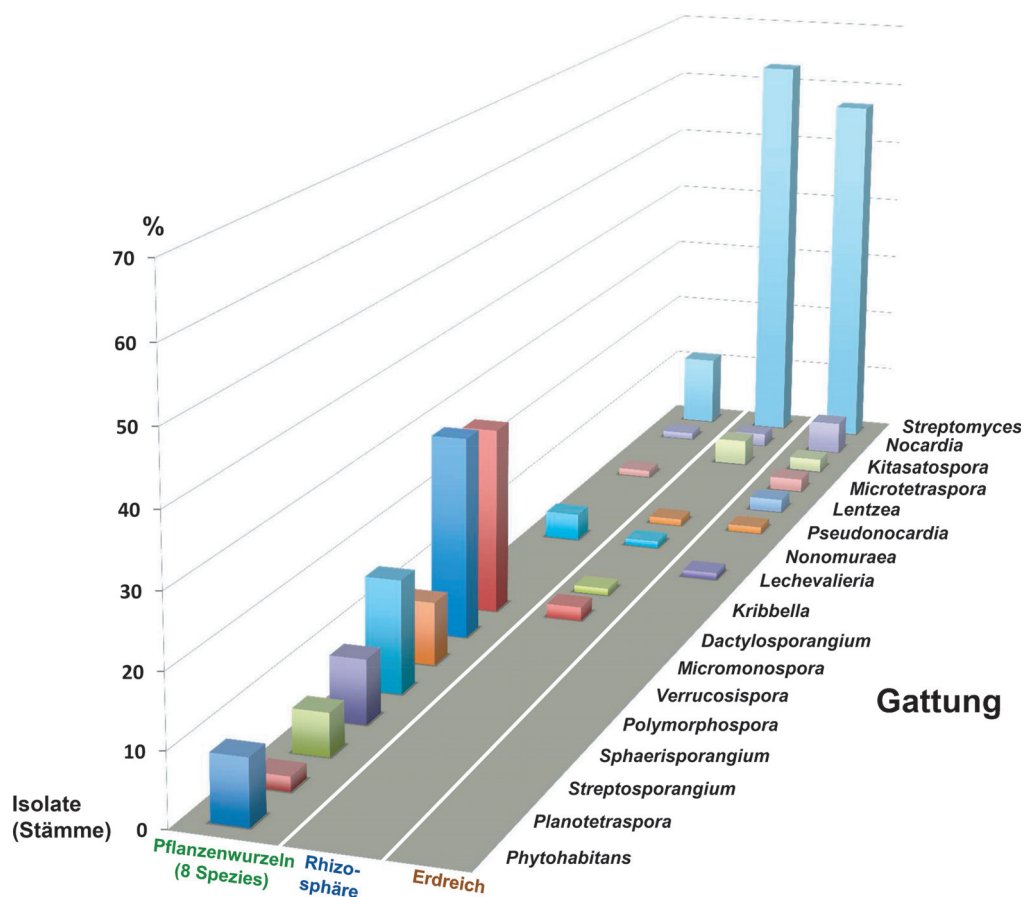
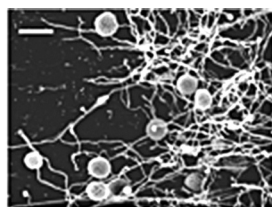


Abbildung 3. Actinomyceten (aus Pflanzenwurzeln und Erdreich).



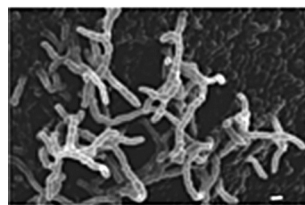
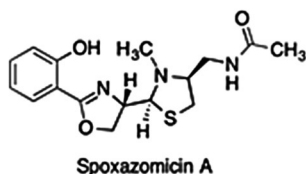
Suchschema auf verschiedene bioaktive Eigenschaften an. Die Merkmale des Avermectinproduzenten, den wir am KI isolierten und kultivierten, waren einzigartig, was ein entscheidendes Element im Entdeckungsprozess war.<sup>[6]</sup>

Von Beginn meiner Forschung an war ich mir sicher, dass es sehr wichtig ist, nicht nur eine neue Verbindung zu identifizieren, sondern auch den Mikroorganismus, der sie produziert. Meist zeige ich beide zusammen in einer Abbildung, eine Tradition, die ich auch in diesem Aufsatz beibehalten werde. Wir haben versucht, Mikroorganismen aus allen möglichen natürlichen Habitaten zu isolieren, insbesondere aus Bodenproben und später aus Tang, Pflanzenblättern und -wurzeln. Abbildung 3 fasst die Diversität der Mikroorganismen zusammen, die aus Pflanzenwurzeln im Vergleich zum Erdreich isoliert worden sind, und gibt einen Hinweis darauf, wie die Quelle die Art der gefundenen Mikroorganismen beeinflussen kann. So haben wir kürzlich zwei neue Verbindungen identifiziert, nämlich Spoxazomycin (Abbildung 4)<sup>[7]</sup> mit Wirkung gegen Trypanosomen und Trehangelin (Abbildung 5),<sup>[8]</sup> einen photooxidativen Hämolysehemmer aus Pflanzenwurzeln.



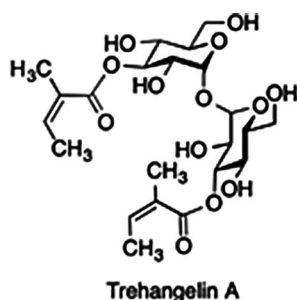
*Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460<sup>T</sup>  
(Bar: 10  $\mu$ M)

Abbildung 4. Spoxazomycin A.



*Polymorphospora rubra* K07-0510  
(Bar: 1  $\mu$ M)

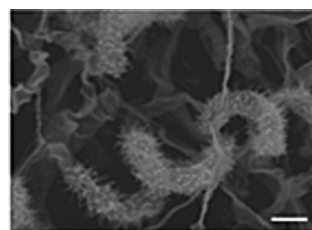
Abbildung 5. Trehangelin A.



Natürlich sind alle Mikroorganismen und die gefundenen Substanzen sehr klein und für das menschliche Auge unsichtbar. Es ist daher wichtig, Mechanismen zu finden, die deutlich die Gegenwart von etwas Neuem oder vielleicht Nützlichem signalisieren. Da mir gegenwärtig war, dass in der Menschheitsgeschichte Alkaloide, meist aus Pflanzen, die wichtigsten Medikamente waren, entschloss ich mich, eine neue Methode des chemischen Screenings einzuführen. Die Methode umfasste ein Such- und Isolationsverfahren zur Identifizierung von organischen Verbindungen in Fermentationsbrühe mithilfe einer einfachen Farbreaktion auf der Basis des Dragendorff-Reagenz. Vorhandene Alkaloide rea-

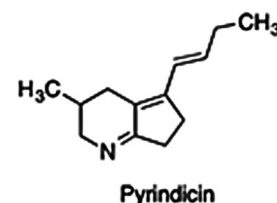
gieren mit dem Reagenz, das aus Bismutnitrat und Kaliumiodid zusammengesetzt ist, und bilden einen gut sichtbaren orangefarbenen bis orange-roten Niederschlag.

Wir führten dieses Screeningsystem 1968 ein. Ich war überzeugt, dass Mikroorganismen nie in Nutzloses investieren und dass uns nur Kenntnis und Vorstellungsvermögen fehlen, um zu verstehen, was sie produzieren und wie und zu welchem Zweck sie es tun. Die erste Verbindung, die wir isolierten, war das Antibiotikum Pyrindicin (Abbildung 6).<sup>[9]</sup>

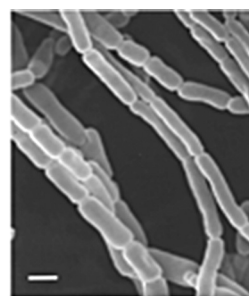


*Streptomyces griseoflavus* subsp.  
*pyridicus* NA-15<sup>T</sup> (Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 6. Pyrindicin.

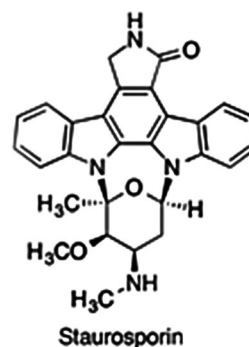


Wesentlich bedeutender war, als wir 1977 mit Staurosporin das weltweit erste natürliche Indolcarbazol isolierten, das von dem Bakterium *Streptomyces staurosporeus* produziert wird (Abbildung 7).<sup>[10,11]</sup> Neun Jahre später fand Dr. T. Tamaoki



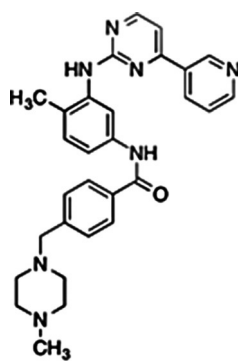
*Saccharothrix aerocolonigenes* subsp.  
*staurosporeus* AM-2282<sup>T</sup>  
(*Lentzea albida* AM-2282)  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 7. Staurosporin.



heraus, dass Staurosporin der erste bekannte potente Hemmstoff der Proteinkinase C (PKC) ist. PKCs sind eine Familie von Enzymen, die die Expression von Onkogenen erhöhen und damit die Tumprogression fördern.<sup>[12]</sup> Fast sofort wurde Staurosporin weltweit eines der wichtigsten Forschungsreagenzien bakteriellen Ursprungs und erwies sich als Vorläufer vieler in jüngerer Zeit eingeführter Antitumorwirkstoffe. Zum Beispiel war die Entwicklung von Imatinib (Gleevec) durch die besondere chemische Struktur und biologische Aktivität von Staurosporin geleitet (Abbildung 8).<sup>[13]</sup> Für mich war die Entdeckung von Staurosporin ein besonderer Meilenstein, nicht nur wegen der großen Auswirkungen auf die Medizin und Biomedizin, sondern auch weil es meine Überzeugung unterstützte, dass Mikroorganis-





Imatinib (Gleevec®)

Abbildung 8. Imatinib.

men eine schier unbegrenzte Vielfalt nützlicher Produkte liefern und dass es unsere Aufgabe sein muss, Wege zu finden, sie zu identifizieren und zum Nutzen der Menschheit einzusetzen. Ich glaube auch fest daran, dass meine Arbeit und die identifizierten und gelagerten Verbindungen weitergegeben und von anderen zum Nutzen aller verwertet werden können.

Aus einem anderen neuen Suchschema resultierte die Entdeckung von Lactacystin (Abbildung 9), einem Proteasomen-Inhibitor. Lactacystin wurde als Substanz gefunden, die das Auswachsen von Neuriten in Neuro2a, einer Zelllinie muriner Neuroblastomzellen, induzierte.<sup>[14]</sup> Die Substanz war Vorläufer des Tumorstoffes Bortezomib (Abbildung 10) (Velcade®).

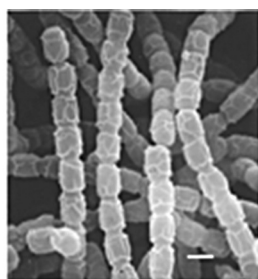
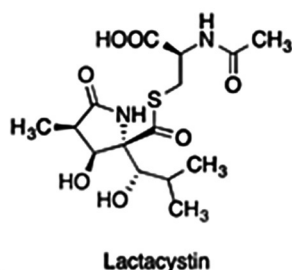
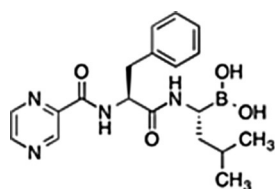
*Streptomyces lactacystinicus* OM-6519T  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 9. Lactacystin.



Lactacystin



Bortezomib (Velcade®)

Abbildung 10. Bortezomib.

Die technischen Fähigkeiten und das Wissen, dass wir am KI über die Isolierung und Kultivierung von Mikroorganismen, ihre taxonomische Bestimmung und die Identifizierung der von ihnen produzierten Substanzen, die Aufklärung der chemischen Struktur und der biologischen und chemischen Eigenschaften erworben hatten, bildeten eine optimale Grundlage für die Entdeckung von Ivermectin. Obwohl wir aber die Fähigkeiten und die Kenntnis hatten, neue Mikroorganismen und Chemikalien zu entdecken, hatten wir weder Techniken noch Möglichkeiten, die erforderlichen Forschungen und Entwicklungen durchzuführen, um eine vielversprechende Verbindung durch die extrem teure und oft

enttäuschende Wirkstoffentwicklungspipeline zu schleusen. Diese Aufgabe erfordert die umfangreichen Ressourcen eines großen kommerziellen Partners.

### Ivermectin: die Anfänge

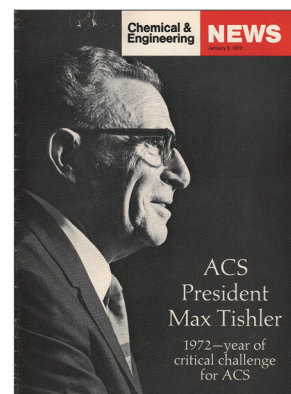
In den frühen 1970er Jahren begann ich auf Vorschlag von Prof. Yukimasa Yagisawa, dem Geschäftsführer der Japan Antibiotics Research Association (JARA), über einen Forschungsaufenthalt in den Vereinigten Staaten nachzudenken. Er stellte mich wichtigen Personen in Übersee vor, mit denen er gut bekannt war, und so erhielt ich 1971 die Möglichkeit zu einem Sabbatical und konnte eine Einladung von Prof. Max Tishler annehmen, um als Visiting Research Professor in seinem neu eröffneten Chemie-Department an der Wesleyan University zu arbeiten (Abbildung 11). Max, der schon kurz



Satoshi Ōmura

Max Tishler (1906-1989)

Abbildung 11. Ivermectin: die Anfänge.

Wesleyan University  
USA (1972)

darauf Präsident der American Chemical Society (ACS) wurde, hatte das Department aufgebaut, nachdem er seine Position als Präsident des MSD Research Laboratory (MSDRL) aufgab, wo er eine lange und außergewöhnliche Karriere durchlaufen hatte. Meine ersten Arbeiten in Tishlers Labor richteten sich auf die Strukturaufklärung eines neuen Antibiotikums, Prumycin (Abbildung 12),<sup>[15]</sup> das ich vor

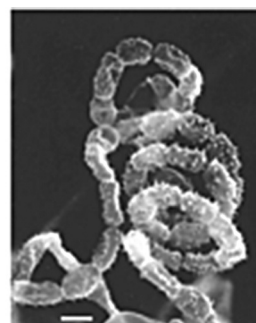
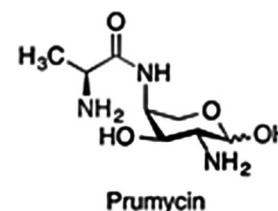
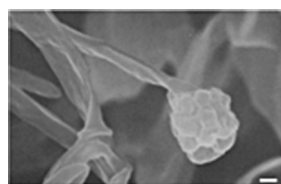
*Streptomyces kagawaensis* F-1028T  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 12. Prumycin.



Prumycin



*Cephalosporium caerulescens* KF-140<sup>T</sup>  
(*Sarocladium oryzae* KF-140)  
(Bar: 5  $\mu$ M)

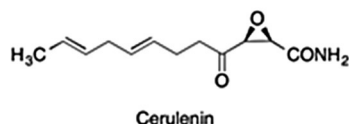
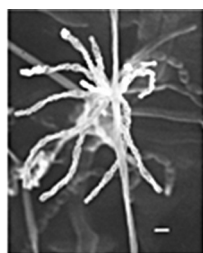


Abbildung 13. Cerulenin.

meiner Abreise aus Japan entdeckt hatte, sowie auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei Makroliden<sup>[16]</sup> und den Wirkmechanismus von Cerulenin (Abbildung 13).

Mein geplanter Aufenthalt in den Vereinigten Staaten wurde verkürzt, denn ich wurde zurückgerufen, um die Leitung der Forschungsabteilung des KI zu übernehmen und die Nachfolge des damaligen Direktors anzutreten. So kehrte ich Anfang 1973 zurück. Mit Blick auf meine bevorstehende Abreise, und weil ich dringend Fördergelder für meine Forschungsarbeiten in Tokio einwerben musste, besuchte ich viele große US-Pharmafirmen und präsentierte Vorschläge für gemeinsame Forschungsprojekte. Ich war sehr zuversichtlich, da ich schon bei früheren Entdeckung verschiedener Antibiotika – wie dem oben genannten Prumycin (ein Fungizid),<sup>[17]</sup> Cerulenin (ein Fungizid und Hemmstoff der Fettsäurebiosynthese)<sup>[18]</sup> und Leucomycin A3 (ein Antibiotikum) (Abbildung 14)<sup>[19]</sup> – Unterstützung durch Firmen gefunden



*Streptomyces kitasatoensis* KA-6<sup>T</sup>  
(Bar: 1  $\mu$ M)

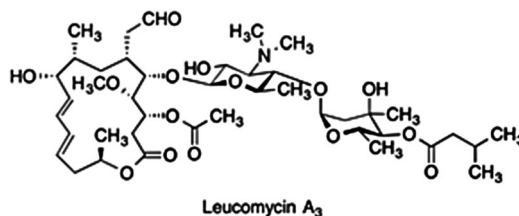


Abbildung 14. Leucomycin A3.

hatte. Max, der meine Arbeit und meine Vorstellungen sehr gut kannte, diskutierte meine Planungen mit Dr. Lew H. Sarett, seinem Nachfolger am MSDRL, mit dem er viele Jahre lang eng zusammengearbeitet hatte. Max' enge Verbindung mit Merck und sein persönlicher Kontakt zu Dr. Sarett beschleunigten den Aufbau einer Forschungs Kooperation mit dem MSDRL, die im April 1973 begann. Einzelne Personen, die eine entscheidende Rolle in dieser Allianz spielten, sind in Abbildung 15 zu sehen. Das anfängliche Ziel war, wachstumsfördernde Antibiotika für die Tiermedizin, Enzyminhibitoren und allgemein Antibiotika zu finden, die von Mikroorganismen produziert werden, doch die Arbeiten wurden bald auf weitere Ziele ausgeweitet.

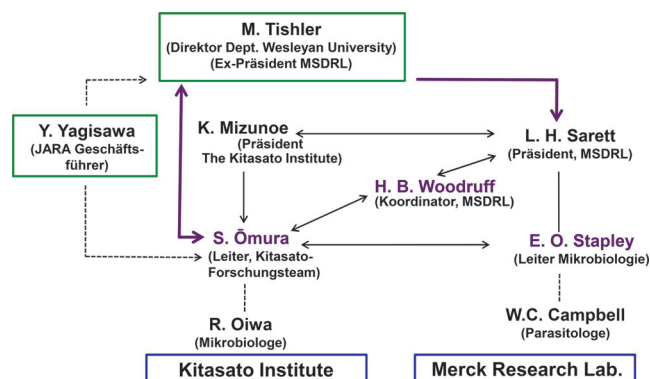


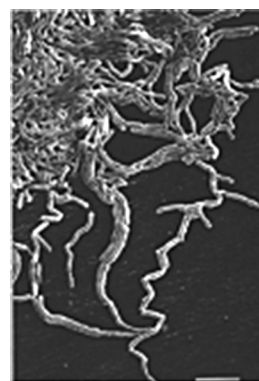
Abbildung 15. Die Zusammenarbeit zwischen Kitasato und MSDRL (1973).

### Ivermectin: Entdeckung und Einsatz in der Tiermedizin

Grundlage der Forschungsinitiative war, dass am KI die Isolierung von ungewöhnlichen Mikroorganismen erfolgte; diese wurden kultiviert, und jede als interessant eingestufte Verbindung wurde in vorläufigen In-vitro-Versuchen auf ihre biologische Aktivität untersucht. Die aussichtsreichsten Kandidaten aus unserer Bibliothek und aus neu bearbeiteten Proben wurden für die folgende In-vivo-Testung an das MSDRL weitergegeben.

Das Resultat dieser Zusammenarbeit war eine Reihe neu entdeckter Substanzen, von denen die Mehrheit verschiedenste interessante biologische Aktivitäten und Strukturen aufwies. Dazu gehörten Luminamycin (Abbildung 16),<sup>[20]</sup> ein Wirkstoff gegen anaerobe Bakterien, Vineomycin A1 (Abbildung 17)<sup>[21]</sup> und Setamycin (Abbildung 18),<sup>[22]</sup> die beide ungewöhnliche Strukturen haben; Elasnin (Abbildung 19),<sup>[23]</sup> der erste Hemmstoff humaner Elastase mikrobiellen Ursprungs, und Factumycin (Abbildung 20), ein wachstumsförderndes Antibiotikum für die Veterinärmedizin.<sup>[24]</sup>

Von viel größerer Bedeutung war Avermectin. Kurz gesagt erwies sich Avermectin als eine



*Streptomyces* sp. OMR-59  
(Bar: 1  $\mu$ M)

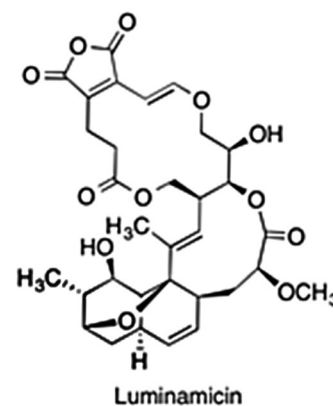
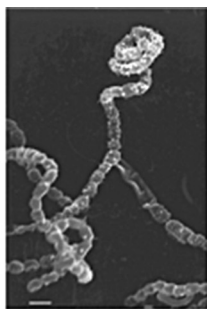
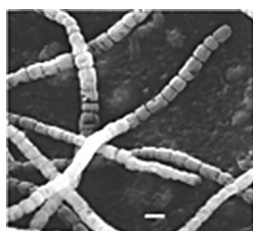
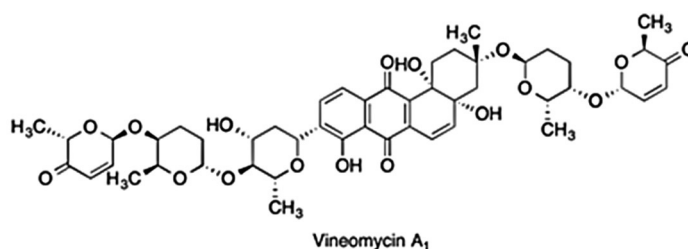


Abbildung 16. Luminamycin. Skalenbalken: 1  $\mu$ m.



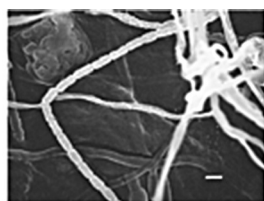
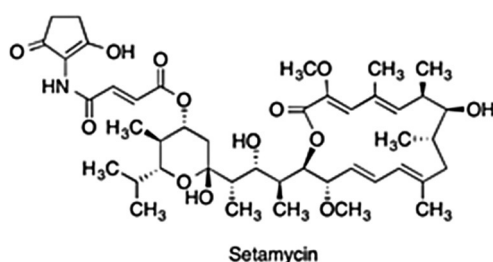
*Streptomyces matensis* subsp.  
*vineus* OS-4742<sup>T</sup> (Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 17. Vineomycin A1.



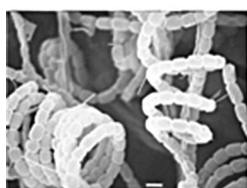
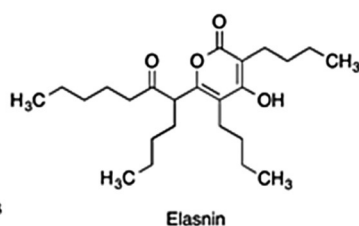
*Kitasatospora setae* KM-6054<sup>T</sup>  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 18. Setamycin.



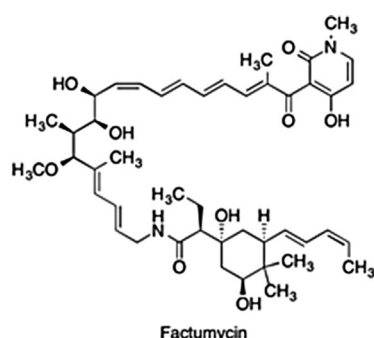
*Streptomyces noboritoensis* KM-2753  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 19. Elasinin.



*Streptomyces lavendulae* OS-4369  
(Bar: 1  $\mu$ M)

Abbildung 20. Factumycin.



der weltweit bemerkenswertesten biomedizinischen Entdeckungen, einhergehend mit verschiedenen „Weltpremiere“ und unermesslichem Nutzen für die tierische und menschliche Gesundheit weltweit.

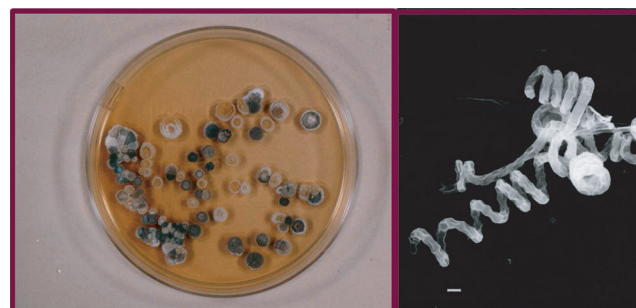
Als Teil ihrer neuen In-vivo-Evaluation führte das MSDRL ein neues Programm ein, in dem Fermentationsbrühen durchmustert wurden, die wir als aussichtsreich ein-

gestuft hatten.<sup>[25]</sup> Man hoffte nämlich, in unseren Brühen interessante Verbindungen zu finden. Außerdem kann man, wenn man Fermentationsbrühe zum Futter eines einzelnen Tieres gibt, gleichzeitig Wirksamkeit und Toxizität testen und erhält die Ergebnisse oft innerhalb einer Woche anstatt nach Wochen oder Monaten wie bei In-vitro-Tests.

Die Forscher bei MSDRL untersuchten unsere Mikroorganismen, die nach unserer Vorschrift unter den notwendigen Fermentationsbedingungen kultiviert worden waren, und testeten die Fermentationsbrühen in einem neuen Modell von Helminthen-Infektionen, bei dem Mäuse mit dem Nematoden *Nematostrioides dubius* infiziert wurden.<sup>[26,27]</sup> In einem der ersten der 50 speziell ausgewählten Mikroorganismen, die wir 1974 übergaben, fanden Dr. William Campbell und sein Team einen Actinomycetenstamm, MA-4680, der eine Verbindung mit ausgezeichneter anthelminthischer Aktivität und fast ohne toxische Nebenwirkungen produzierte. Die nicht aufgereinigte Fermentationsbrühe tötete alle Würmer im Darm ab und entfernte alle Anzeichen von Parasiteneiern aus den Faeces der Tiere.

Der produzierende Organismus (Abbildung 21) wurde zunächst als *Streptomyces avermitilis* MA-4680 bezeichnet. Im Jahr 2002 wurde jedoch basierend auf der Charakterisierung des ursprünglichen Stammes sowie aufgrund morphologischer und phylogenetischer Vergleiche (einschließlich einer 16S-rDNA-Sequenzierung) mit eng verwandten Arten der Gattung *Streptomyces* vorgeschlagen, dass es sich bei dem Organismus tatsächlich um eine neue Art handelte, die dann in *Streptomyces avermectinius* umbenannt wurde.<sup>[28]</sup>

Nach einigen Versuchen zur Bestätigung der gefundenen Bioaktivität wurden Chemiker beteiligt, um das Wirkprinzip zu identifizieren. Der aktive Bestandteil der Fermentationsbrühe wurde isoliert und Avermectin genannt. Es handelte sich nach den Ergebnissen der MSDRL-Chemiker um ein



*Streptomyces avermectinius* (*S. avermitilis*)

Abbildung 21. Der Avermectin produzierende Stamm. Weiße Skalierung: 1  $\mu$ m.



komplexes Gemisch aus 16-gliedrigen makrocyclischen Lactonen. Bei der Fermentation von *S. avermectinus* wird eine Mischung aus acht Avermectin-Varianten gebildet (A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a und B2b) (Abbildung 22). Die Verbindungen der B-Serie mit einer 5-Hydroxygruppe sind deutlich aktiver als die der A-Serie mit einer 5-Methoxy-

schiedene Nematoden, Insekten und Spinnentiere. Der Wirkmechanismus erwies sich als einzigartig und robust, und die Substanz war 25-mal wirksamer als alle bis dato verfügbaren Anthelminthika. In weiteren Analysen erwies sich Ivermectin auch als hochwirksam gegen ektoparasitäre Milben, Zecken und Dassel­fliegen, die erhebliche wirtschaftliche

Verluste bei der Viehhaltung verursachen. Die MSDRL-Forscher fanden auch eine bemerkenswerte Aktivität gegen externe und interne Parasiten von Pferden, Rindern, Schweinen und Schafen sowie eine Wirkung gegen gastrointestinale Spulwürmer, Lungenwürmer, Milben, Läuse und Hornfliegen. Ivermectin ließ sich auch erfolgreich gegen die Larvenstadien des Herzwurms beim Hund einsetzen und konnte zur Behandlung von Räude und anderen Erkrankungen bei Hunden verabreicht werden. Keine Aktivität dagegen wurde gegen Plattwürmer, Protozoen, Bakterien oder Pilze gefunden.<sup>[35–38]</sup>

Aufgrund des breiten Wirkspektrums, des breiten therapeutischen Index und des neuen Wirkmechanismus wurden die Avermectine 1981 im Veterinärbereich eingeführt. Zwei Jahre später waren Avermectinderivate im entsprechenden Marktsegment die umsatzstärksten Präparate mit jährlichen Verkaufserlösen von etwa 1 Mrd. \$. Diese Position behielten sie für etwa ein Vierteljahrhundert bei, und in

der Rangliste der umsatzstärksten Präparate des Unternehmens nehmen sie den 5. Platz ein.<sup>[39]</sup>

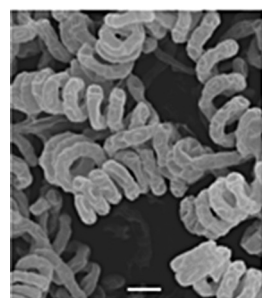
MSD-Forscher und andere Wissenschaftler weltweit suchten in der Folge intensiv nach anderen Avermectin-produzierenden Organismen, allerdings blieb diese Suche erfolglos. Der Stamm, den wir aus einer einzelnen Bodenprobe von einem am Meer gelegenen Golfplatz nahe der Stadt Ito isolierten, bleibt der einzige Avermectin-produzierende Organismus, der je gefunden wurde.

Dr. Boyd Woodruff vom MSDRL wurde entsandt, um mit unserer Gruppe am KI in Tokyo zu arbeiten, und ich bin überzeugt, dass sein persönliches Engagement und seine Kenntnisse wichtige Faktoren waren, um die Zusammenarbeit so erfolgreich zu gestalten.

### Ivermectin: Wirkmechanismus

Die Avermectine potenzieren die Neurotransmission, indem sie die Effekte von Glutamat an invertibratenspezifischen glutamatabhängigen Chloridkanälen verstärken und dabei die  $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren nur geringfügig beeinflussen.

Bei Parasiten verhindert Ivermectin das Schließen der glutamataktivierten Chloridionenkanäle in Nerven und Muskeln und hemmt so die Neurotransmission.<sup>[40]</sup> Die neuronalen Membranen werden hyperpolarisiert, wodurch Paralyse der somatischen Muskulatur, insbesondere der Pha-



*Streptomyces avermectinus*  
(*S. avermectinis*) MA-4680<sup>T</sup>  
(Bar: 2  $\mu$ m)

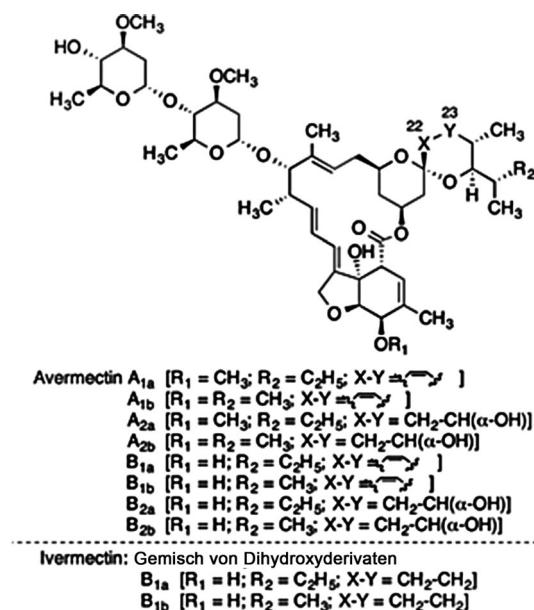


Abbildung 22. Avermectin.

gruppe. Die vier Hauptkomponenten, Avermectin A1a, A2a, B1a und B2a, machen 80 % der Mischung aus, der Rest besteht aus vier Nebenkomponten, den Homologen A1b, A2b, B1b und B2b. Die Struktur der Verbindung wurde ebenfalls rasch aufgeklärt, und sie wurde für eine bevorzugte schnelle Entwicklung vorgesehen.<sup>[29]</sup>

1979 wurden die ersten Artikel über die Avermectine veröffentlicht, die darin als eine Serie von makrocyclischen Lactonen mit außergewöhnlichen anthelminthischen Eigenschaften beschrieben wurden.<sup>[30–32]</sup> Bis zu dieser Zeit hatten nur sehr wenige der mehreren Tausend bakteriellen Fermentationsprodukte anthelminthische Aktivität gezeigt. Obwohl die Avermectine eine ähnliche Struktur wie die Makrolid-Antibiotika und die fungiziden makrocyclischen Polyene haben, besitzen sie keine antibakterielle oder fungizide Aktivität.

Eine interdisziplinäre Gruppe am MSDRL unter Leitung von William Campbell untersuchte die acht aktiven Komponenten weiter; die höchste Aktivität zeigten die Avermectine B1a und B1b. Die Reduktion der C22-C23-Doppelbindung in den Komponenten B1a und B1b mit dem Wilkinson-Katalysator verbesserte das Aktivitätsspektrum und die Sicherheit der Verbindungen. Der entstandene 22,23-Dihydro-B1-Komplex (als Mischung aus 80 % B1a und 20 % B1b) wurde für die weitere kommerzielle Entwicklung unter dem nicht-geschützten generischen Namen Ivermectin ausgewählt.<sup>[33]</sup>

Die Avermectine waren wirksam gegen Spulwürmer des Darm- und Atmungstraktes und gegen parasitäre Fadenwürmer.<sup>[34]</sup> Sie besaßen außerdem biozide Aktivität gegen ver-

rynxpumpe, ausgelöst wird, was den Parasiten abtötet.<sup>[41,42]</sup> GABA-regulierte Chloridkanäle sind bei Nematoden, Insekten und Zecken allgemein verbreitet.<sup>[43–45]</sup> Bei Säugern kommen GABA-Rezeptoren nur im Zentralnervensystem (ZNS) vor und sind daher nicht zugänglich;<sup>[46]</sup> Ivermectin ist also für eine Anwendung bei Wirbeltieren sicher, weil es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Ursprüngliche Befürchtungen, dass Ivermectin bei Kindern unter fünf Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 5 kg kontraindiziert sein könnte, weil der Wirkstoff die noch nicht voll ausgebildete Blut-Hirn-Schranke überwinden könne, stellten sich als unbegründet heraus.<sup>[47]</sup>

Beim Menschen übt Ivermectin einen merkwürdigen und einzigartigen Effekt aus, der noch kaum verstanden wird. Die Immunreaktion auf Fadenwürmer ist komplex. Beteiligt ist das Th2-System, das gegen die infektiösen L3-Larven und gegen Mikrofilarien gerichtet ist, während eine Kombination der Th1- und Th2-Wege gegen die überlebenden adulten Würmer wirkt. Man glaubt, dass die weiblichen adulten Würmer die Immunregulation manipulieren können, um so das Überleben ihrer Nachkommen zu sichern.<sup>[48]</sup> Eine Behandlung der Onchozerkose mit Ivermectin bringt die Mikrofilarien in den peripheren Lymphwegen der Haut schnell zum Verschwinden. Der Effekt hält lange vor, während die adulten weiblichen Würmer an der Freisetzung von Mikrofilarien gehindert werden.<sup>[49]</sup> Die Mikrofilarienlast in der Haut wird innerhalb von zwei Tagen um etwa 78 % und innerhalb von zwei Wochen um etwa 98 % verringert. Diese extrem niedrige Belastung bleibt für etwa 12 Monate bestehen. Die weiblichen Würmer nehmen 3 bis 4 Monate nach der Behandlung die Freisetzung von Mikrofilarien langsam wieder auf, aber nur noch mit ca. 35 % der ursprünglichen Produktivität.<sup>[50]</sup> Eine regelmäßige Behandlung verringert daher das Ausmaß an Infektionen und reduziert Krankheit und Behinderung. Der tatsächliche Wirkmechanismus von Ivermectin gegen Mikrofilarien ist aber noch unklar.<sup>[51]</sup>

Die Halbwertszeit von Ivermectin im Menschen liegt bei 12–36 Stunden. Das Minimum der Mikrofilarienlast in der Haut wird erst nach diesem Zeitraum beobachtet, was bedeutet, dass nicht alle Mikrofilarien in den ersten Tagen abgetötet werden. Es ist auch bekannt, dass Mikrofilarien nach der Verabreichung von Ivermectin in tiefere Hautschichten, Unterhautfettgewebe, Bindegewebe und Lymphknoten wandern.<sup>[52]</sup> Es wird inzwischen angenommen, dass Ivermectin irgendwie verhindert, dass die Mikrofilarien dem Immunsystem entkommen, sodass letztlich die wirtseigene Immunantwort die unreifen Würmer abtötet.<sup>[53,54]</sup>

Ivermectin tötet die adulten Würmer nicht ab, sondern unterdrückt die Freisetzung von Mikrofilarien durch weibliche adulte Würmer und reduziert dadurch die Übertragung der Krankheit. Da die adulten Würmer weiterhin Mikrofilarien bilden können, bis sie eines natürlichen Todes sterben, muss Ivermectin einmal jährlich während der 16–18 Jahre währenden Lebenszeit eines adulten Wurmes genommen werden, um die Übertragung zu unterbrechen.

Th2-Antworten bewirken eine schützende Immunität gegen infektiöse L3-Larven und gegen Mikrofilarien, doch die Parasiten können dieser Immunreaktion ausweichen, was

vielleicht zum Teil erklärt, warum Wirkstoffresistenzen beim Menschen bislang noch nicht aufgetreten sind.

### Ivermectin: Entwicklung für den Einsatz am Menschen

Mitte der 1970er Jahre schickte sich die Weltgemeinschaft an, die großen Probleme vernachlässigter tropischer Krankheiten anzugehen. 1974 wurde das Onchocerciasis Control Programme in Westafrika (OCP) aufgelegt, gefolgt vom Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) der UN im Jahr 1975. Onchozerkose und Lymphatische Filariose waren zwei Wurmerkrankungen unter den acht ausgewählten Krankheiten des TDR. Onchozerkose war zu dieser Zeit mit 20–40 Mio. Betroffenen in den endemischen Regionen hauptsächlich in Afrika ein großes Problem (Abbildung 23).

- Verursacht durch Fadenwürmer, übertragen durch *Simulium*-Kriebelmücken
- Weibliche Mücken erzeugen Millionen von unreifen Würmern, welche die Haut und Augen befallen – Hautkrankheiten, Juckreiz & Blindheit.



• Gefährdete Menschen	120 Millionen
• Infizierte Menschen	18 Millionen
• Erblindet / behindert	770,000
• Krankheitslast (DALY)	1.1 Millionen
• Betroffene Länder	36
• Sichere Medikamente nicht verfügbar	(Stand 1987)

**Abbildung 23.** Medizinische Anwendung: Onchozerkose (Flussblindheit). Quelle: UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

Onchozerkose wurde hauptsächlich in 30 Ländern im tropischen Afrika südlich der Sahara gefunden. Es wird von einem Nematoden, *Onchocerca volvulus*, verursacht, der bis zu 15 Jahre im menschlichen Körper lebt, wobei die weiblichen Würmer kontinuierlich während ihrer Lebenszeit mehrere Millionen Mikrofilarien freisetzen. Die Würmer selbst werden durch den Biss blutsaugender Kriebelmücken auf den Menschen übertragen.

Zu dieser Zeit gab es noch keine sicheren und brauchbaren Wirkstoffe gegen Onchozerkose; die Krankheit quälte Afrika schon seit Jahrhunderten und niemand interessierte sich dafür, Substanzen gegen Onchozerkose zu entwickeln, denn Afrika war kein attraktiver Markt. Das OCP ergriff andere Maßnahmen, wie z. B. das teure Versprühen von Insektiziden aus der Luft, um die als Vektor fungierenden Fliegenlarven in Flüssen abzutöten.

Die Wissenschaftler am MSDRL erkannten sehr schnell, dass die anthelminthische Aktivität von Ivermectin einen wichtigen Beitrag im Kampf gegen Nematoden-Infektionen beim Menschen leisten könnte, und sie gingen mit der WHO,

Nichtregierungsorganisationen, internationalen Geldgebern, Regierungen und betroffenen Gemeinschaften eine Allianz ein, um die Erprobung des Wirkstoffs voranzutreiben.<sup>[55]</sup>

Inzwischen definierte TDR die Entwicklung effektiver chemotherapeutischer Substanzen als prioritäres Forschungserfordernis. Dabei war ein Makrofilariid (das adulte Würmer abtöten kann) einem Mikrofilariid (das auf Larvenstadien der Würmer zielt) deutlich vorzuziehen.<sup>[56]</sup> Die Forschung wurde durch die Tatsache behindert, dass sich *Onchocerca*-Arten in Nagern nicht bis zum adulten Stadium entwickeln, sodass ein Screening gegen den Zielorganismus in einem geeigneten Tiermodell nicht möglich war. TDR etablierte ein tertiäres Screening mit Rindern für Substanzen, die im Sekundärscreening positiv reagiert hatten. Dies war die beste Methode, das Verhalten im Menschen vorauszusagen, wobei insgesamt über 10 000 Substanzen getestet wurden.<sup>[57,58]</sup>

Tatsächlich begann die Geschichte des Ivermectins in der Humanmedizin 1978 am MSDRL. William Campbell war die treibende Kraft hinter den Untersuchungen zum Potenzial der Substanz für Anwendungen am Menschen. Nach sehr positiven Ergebnissen aus Versuchen mit Ivermectin an australischen Rindern berichtete er dem MSDRL-Management, dass „ein Avermectin das Mittel der Wahl zur Verhütung von durch Onchozerkose verursachter Flussblindheit werden könnte“.<sup>[59,60]</sup>

Im Jahr 1981 führte Mohamed Aziz am MSDRL unter hohen Sicherheitsanforderungen kleinere klinische Studien von Ivermectin an Patienten durch. Er begann mit der sehr niedrigen Dosis von  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ , fand aber dann heraus, dass eine Einzeldosis von  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  die Zahl der Mikrofilarien in der Haut deutlich verringerte und bestätigte, dass dieser Effekt mindestens 6 Monate anhält, ohne dass sichtbare Komplikationen auftreten. Aus den Tests folgte er, dass Dosen bis zu  $200 \mu\text{g kg}^{-1}$  sicher toleriert werden.<sup>[61,62]</sup>

Ivermectin erwies sich als ideale Waffe gegen Onchozerkose mit ihren beiden Ausprägungen, nämlich Hautläsionen, die durch Mikrofilarien in der Haut entstehen, und Augenschädigungen, die durch die Mikrofilarien im Auge hervorgerufen werden. Unter Behandlung mit Ivermectin stieg die Mikrofilarienbelastung im Auge zunächst leicht an und nahm dann allmählich ab, um innerhalb von sechs Monaten fast ganz zu verschwinden. Dabei kam es nicht oder kaum zu Augenschäden. Das große Ivermectinmolekül kann die Schranke zum Glaskörper des Auges nicht überwinden, sodass es dort die Mikrofilarien nicht direkt abtötet oder paralyisiert.<sup>[63]</sup> Dadurch wird Ivermectin zum idealen Mittel für Patienten, bei denen die Augen von der Erkrankung betroffen sind.

Ähnlich zeigte sich der Einfluss von Ivermectin auf Mikrofilarien in der Haut: Innerhalb von zwei Tagen waren fast alle Larven verschwunden, und die Parasitenlast war acht Tage nach der Behandlung praktisch auf null reduziert. Ivermectin unterdrückt auch zirkulierende Mikrofilarien über eine lange Zeit und ist daher eine ideale Behandlung für Patienten mit Hautschäden.<sup>[64]</sup>

Merck erhielt 1987 von den französischen Behörden die Erlaubnis, Ivermectin am Menschen einzusetzen. In einer bis dahin beispiellosen Geste, die unmittelbar auf die Registrierung folgte, wurde Ivermectin (unter dem Handelsnamen



The Kitasato  
Institute (1989)

**Abbildung 24.** Ivermectin – die wirkungsreichste Arzneistoffspende der Welt.

Mectizan) von Merck & Co. unter Roy Vagelos (Abbildung 24) ohne Lizenzgebühren für die Behandlung von Onchozerkose (Flussblindheit) freigegeben, wobei das KI auf jedwede Erlöse verzichtete. Die Schenkung sollte so lange und in dem mengenmäßigen Umfang gültig sein, wie die Substanz benötigt würde. Dies war das erste und gleichzeitig größte, am längsten laufende und erfolgreichste Schenkungsprogramm eines Wirkstoffs in großem Maßstab.

Ivermectin wurde in den elf Ländern des OCP nicht als eigentliches Heilmittel eingeführt. Es tötet keine adulten Parasiten, vielmehr unterdrückt eine einzelne Jahresdosis nur die für die Onchozerkose-Symptome verantwortlichen Mikrofilarien in Haut und Augen und verhindert ein Fortschreiten der Erkrankung.<sup>[65]</sup> Um die Ansteckung zu stoppen, muss jedes erreichbare Mitglied der betroffenen Kommune das Medikament nehmen. Ivermectin tötet nur unreife Würmer ab, sodass ganze Bevölkerungsgruppen in endemisch befallenen Regionen die Substanz bis zu 15 Jahren einnehmen müssen, bis die adulten weiblichen Würmer von selbst sterben.

Umfangreiche klinische Studien in Afrika zeigten, dass Ivermectin hochwirksam und sicher gegen Mikrofilarien ist und nicht öfter als einmal im Jahr verabreicht werden muss. Außerdem zeigten sich nur wenige dosisabhängige Nebenwirkungen, die mild und von kurzer Dauer sind, sowie keine ernstzunehmenden ophthalmologischen Nebenwirkungen.<sup>[66–68]</sup> Ivermectin ist sehr sicher, sodass es vor Ort von nicht-medizinischem Personal oral verabreicht werden kann. Die Substanz ist also ideal für Programme zur Massenbehandlung.

Das African Programme for Onchocerciasis Control (APOC), das 1995 aufgelegt wurde, baute auf dem Erfolg des OPC auf und weitete die gesellschaftsweite Massenbehandlung mit Ivermectin (MDA, engl. mass drug administration) auf 19 weitere afrikanische Staaten aus. APOC wird als kosteneffiziente öffentliche Intervention zur Gesundheitsfürsorge in großem Maßstab und mit erheblicher Bedeutung aner-



kannt, einhergehend mit einem Gewinn an geschätzten 17.4 Millionen Lebensjahren und einem sicheren Schutz der afrikanischen Kinder gegen Flussblindheit und Hauterkrankungen.<sup>[69]</sup>

Für die internationalen Bemühungen zur Bekämpfung von Onchozerkose ist Ivermectin aktuell das einzige Mittel, sodass der UNESCO World Science Report kommentiert, „der Fortschritt, der bei der Bekämpfung der Krankheit erzielt wurde, ist eine der erfolgreichsten Kampagnen für die allgemeine Gesundheitsfürsorge, die je in Entwicklungsländern durchgeführt wurden“.<sup>[70]</sup>

Der Erfolg der Kampagne zur Überwindung der Onchozerkose beruht auf den fundierten Anstrengungen und dem langfristigen Engagement einer wahrhaft internationalen, multidisziplinären Koalition, von denen einige Partner in Abbildung 25 genannt sind.

#### Partnerorganisationen der MDA-Kampagne

- ✓ Merck & Co. Inc. & Mectizan Donation Program
- ✓ Kitasato Institute
- ✓ Weltgesundheitsorganisation (WHO)
- ✓ TDR (Tropical Diseases Research)
- ✓ Onchocerciasis Control Programme - West Africa (OCP)
- ✓ African Programme for Onchocerciasis Control (APOC)
- ✓ Weltbank
- ✓ Regierungen der betroffenen Länder
- ✓ Nichtregierungsorganisationen (NGOs)
- ✓ Betroffene Gemeinschaften & freiwillige Helfer

Abbildung 25. Teilnehmer der Ivermectin-Kampagne.

#### Wirkung gegen andere Fadenwurm-Erkrankungen

Lymphatische Filariose (Elefantiasis) ist eine andere verheerende, in hohem Maße schwächende Erkrankung, die über eine Milliarde Menschen in mehr als 80 Ländern bedroht

- Verursacht durch parasitäre Würmer der Spezies *Wuchereria bancrofti* (90%) & *Brugia malayi* (10%), übertragen durch verschiedene Mosquitoarten



Infektion verursacht Fieber, Elefantiasis, Schädigung von Genitalien & schwere soziale Stigmatisierung

- Gefährdete Menschen >1.3 Milliarden
- Infizierte Menschen 120 Millionen
- Betroffene Länder 83

Stand 2000

Abbildung 26. Medizinische Anwendung: lymphatische Filariose (Elefantiasis). Quelle: Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis (GAELF), 2010.

(Abbildung 26). Schätzungsweise 120 Millionen Menschen in tropischen und subtropischen Regionen sind infiziert und 40 Millionen sind ernsthaft beeinträchtigt. Die Krankheit rührt von einer Infektion mit den Fadenwürmern *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* oder *B. timori* her. Die Parasiten werden durch den Biss eines infizierten Moskitos auf den Menschen übertragen und entwickeln sich in den Lymphgefäßen zu den adulten Würmern. Dies verursacht schwere Schädigungen und Schwellungen (Lymphödeme). Die adulten Würmer sind für die wichtigsten Ausprägungen der Erkrankung verantwortlich. Die von außen sichtbaren Symptome sind schmerzhafte entstellende Schwellungen der Beine und der Geschlechtsorgane. Bei etwa 25 Millionen Männern sind die Genitalien betroffen (meist in Form von Hydrozelen) und etwa 15 Millionen Menschen, meist Frauen, leiden unter Lymphödemem oder Elefantiasis der Beine. Die psychologische und soziale Stigmatisierung durch die Krankheit ist enorm, ebenso wie die daraus folgenden ökonomischen und Produktivitätsverluste.

Beim Einsatz von Ivermectin gegen lymphatische Filariose ergriff das MSDRL erneut die Initiative. Mitte der 1980er Jahre, noch bevor Ivermectin für die Behandlung der Onchozerkose beim Menschen zugelassen wurde, führten Wissenschaftler des MSDRL Studien durch, um die Wirkung gegen lymphatische Filariose zu testen und eine optimale Dosierung für die Behandlung zu bestimmen.<sup>[71]</sup> Inzwischen wurden über TDR multizentrische Feldversuche in Brasilien, China, Haiti, Indien, Indonesien, Malaysia, Papua-Neuguinea, Sri Lanka und Tahiti durchgeführt, um Ivermectin, den damals verwendeten Wirkstoff DEC und Kombinationen aus beiden zu validieren. Eine Einzeldosis Ivermectin und eine Einzeldosis DEC erwiesen sich als etwa gleich gut wirksam. Die Kombination aus beiden war sogar bei niedriger Dosierung noch wirksamer und reduzierte den Mikrofilarienbefall um 99 % nach einem Jahr und um 96 % nach zwei Jahren.<sup>[72–75]</sup>

Trotz dieser Ergebnisse wurde Ivermectin erst 1998 durch französische Behörden für die Behandlung lymphatischer Filariose zugelassen. Einige Jahre zuvor hatte sich ein weiterer Wirkstoff, Albendazol, der von SmithKlineBeecham (inzwischen GlaxoSmithKline, GSK) produziert wurde, ebenfalls als wirksam gegen larvale Stadien und adulte Würmer erwiesen. Feldversuche hatten bestätigt, dass einmal jährlich verabreichte Kombinationen aus Albendazol plus DEC oder Ivermectin in der Lage waren, 99 % der Mikrofilarien für mindestens ein Jahr aus dem Blut zu entfernen. Das erste Ziel bei der Behandlung betroffener Kommunen wurde daher die Eliminierung der Mikrofilarien aus dem Blut infizierter Personen, um so die Übertragungskette der Infektion zu unterbrechen. Dies eröffnete die Aussicht, die Krankheit auszurotten, insbesondere, weil auch GSK bereit war, Albendazol frei zur Verfügung zu stellen. Ende 1998, nach der Zulassung von Ivermectin gegen lymphatische Filariose, erweiterte Merck sein Spendenprogramm für Ivermectin, um lymphatische Filariose in Gebieten zu bekämpfen, in denen die Krankheit gleichzeitig mit Onchozerkose vorkommt. 1999/2000 startete die WHO dann das Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF).

Allein die Größe dieser Unternehmungen zur Ausrottung von Krankheiten ist atemberaubend. Während des ersten

Jahrzehnts des 21. Jahrhunderts nahmen etwa 300 Millionen Menschen pro Jahr Ivermectin-Tabletten ein. Im Jahr 2014 wurden von den Regierungen betroffener Länder 328 Millionen Dosen erbeten und vom Mectizan Donation Committee bewilligt. Davon dienten 73 Millionen der Kombinationsbehandlung von Onchozerkose und lymphatischer Filariose; das heißt, dass etwa 255 Millionen Menschen in diesem Jahr mit Ivermectin behandelt wurden (Abbildung 27). Insgesamt wurden 1.4 Milliarden Ivermectin-Dosen für die Be-

Ivermectin-Behandlungen bewilligt (2014):	
Onchozerkose	110 Millionen
Lymphatische Filariose	218 Millionen
Zwischensumme =	328 Millionen
Kombinationsbehandlungen	73 Millionen
GESAMT =	255 Millionen

Ivermectin-Behandlungen verabreicht (2013)	
Onchozerkose	107 Millionen
Lymphatische Filariose	120 Millionen
GESAMT =	227 Millionen

Abbildung 27. Ivermectin-Behandlungen. Quelle: MDP, WHO(WER), APOC.

handlung von Onchozerkose (1987–2014) und 1.2 Milliarden Dosen für die Behandlung von lymphatischer Filariose (2000–2014) zur Verfügung gestellt. Das Ziel, Onchozerkose in Lateinamerika bis 2015 auszurotten, wurde beinahe erreicht – bis auf eine endemische Region an der Grenze zwischen Brasilien und Venezuela in entlegenen Yanomani-Indianergebieten, wo es noch einige Übertragungen gibt.<sup>[76]</sup>

Bei dem Bemühen, Afrika von der Onchozerkose zurückzuerobern, wurden enorme Fortschritte erzielt. Der anvisierte Termin für die Eliminierung der Krankheit rückt jedoch schnell näher, und noch immer sind schätzungsweise 172 Millionen Menschen behandlungsbedürftig.<sup>[77]</sup>

### Die kommerzielle Verwertung von Ivermectin

Neben dem gespendeten Ivermectin werden auch kommerzielle, gewinnorientierte Formulierungen von Ivermectin zunehmend eingesetzt, zum Beispiel als Medikament gegen Strongyloidiasis (von der 30–100 Millionen Menschen weltweit betroffen sind) und zur Verhütung und Behandlung von Krätze (mit 300 Millionen gemeldeten Fällen pro Jahr). Jahr für Jahr finden sich mehr Anwendungen für Avermectine und insbesondere Ivermectin in der Veterinär- und Humanmedizin.<sup>[78]</sup>

Das gespendete Mectizan ist das wichtigste Medikament für die Programme zur Ausrottung von Onchozerkose und lymphatischer Filariose (in Kombination mit Albendazol). Kommerziell vertriebenes Ivermectin wird inzwischen in mehreren Fällen eingesetzt:

1. Zur Behandlung von Strongyloidiasis, obwohl Ivermectin nicht in allen Ländern, in denen die Krankheit endemisch auftritt, verfügbar ist.<sup>[79]</sup>
2. Zur Behandlung von Krätze, von der weltweit rund 130 Millionen Menschen befallen sind. Oral wird Ivermectin seit 1993 gegen Krätze und Borkenkrätze gegeben, insbesondere um Ausbrüche in Pflegeheimen zu kontrollieren, wo Ganzkörperanwendungen topischer Wirkstoffe nicht praktikabel sind.<sup>[80]</sup> Kürzlich wurden topische Ivermectin-Lotionen zugelassen, und der Wirkstoff verspricht in Zukunft das Mittel der Wahl zur Behandlung von Krätze zu werden.<sup>[81]</sup>
3. Es ist das Mittel der Wahl gegen schwer zu behandelnde *Pediculosis capitis* (Kopfläuse), die verbreitetste parasitäre Erkrankung bei Kindern weltweit.<sup>[82]</sup> Oral gegebenes Ivermectin ist sehr wirksam und verträglich und übertrifft die topische Malathion-Lotion.<sup>[83–87]</sup> Auch eine topische Applikation ist wirksam.<sup>[88]</sup>
4. Zur optionalen Anwendung bei Spulwürmern. Obwohl Ivermectin für eine Wurmbehandlung beim Menschen bei bodenbürtigen Helminthen (außer Strongyloidiasis) nicht empfohlen wird, zeigt es Wirkung gegen Spulwürmer, Hakenwürmer und Peitschenwürmer. Es gibt nur wenige Studien über Ivermectin bei dieser Indikation. Ein Vergleich von drei Wirkstoffen ergab, dass Ivermectin gegen Spulwürmer so gut wie Albendazol wirkt; eine Kombinationstherapie erbringt geringfügig bessere Ergebnisse.<sup>[89]</sup> In einer anderen Studie erwies sich Ivermectin als Einzeldosis ebenso gut wie eine dreitägige Behandlung mit Albendazol.<sup>[90]</sup> Gegenwärtig erleben wir jedoch eine zunehmend Besorgnis aufgrund festgestellter Resistenzen gegen Albendazol und andere Anthelminthika;<sup>[91]</sup> hier entsteht Bedarf für neue Wirkstoffe.<sup>[92]</sup>
5. Beste Option bei Gnathostomiasis. Albendazol und Ivermectin sind die bevorzugten Medikamente, wobei Ivermectin als Einzeldosis verabreicht werden kann.<sup>[93]</sup>
6. Option bei Mansonelliasis. Ivermectin ist gut wirksam gegen *Mansonella streptocerca*, eine Einzeldosis erreicht eine lang andauernde Unterdrückung der Mikrofilarien.<sup>[94]</sup> Fast keine Wirkung wurde dagegen gegen *Mansonella perstans* gefunden. Obwohl es keine einheitliche Meinung zur besten Therapie gibt, ist der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff, DEC, meist wenig wirksam; wahrscheinlich ist eine Kombinationstherapie die beste Option.<sup>[95]</sup>
7. Unlizenzierte Anwendungen („off-label“), z.B. zur Bekämpfung von Hautmilben in der Lachszucht. Es gibt Veröffentlichungen zur Toxizität bei verschiedenen Tieren (Mäuse, Geflügel, Rhesusaffen, Fledermäuse und Schildkröten) außerhalb der zugelassenen Applikationen.<sup>[96–100]</sup>

### Auswirkungen auf die Ganzheitsmedizin, das Allgemeinwohl und die Sozioökonomie

Ivermectin wird zunehmend fast als Wunderdroge für die menschliche Gesundheit betrachtet, denn es hat die Ernährungsgrundlagen, den allgemeinen Gesundheitszustand und das Allgemeinwohl von Milliarden von Menschen weltweit verbessert, seit es erstmals im Jahr 1988 gegen Onchozerkose

eingesetzt wurde. Es ist in vielfacher Hinsicht ein ideales Medikament, da es bei vielen Indikationen anwendbar ist, ein breites Wirkspektrum besitzt, sicher und verträglich ist und einfach verabreicht werden kann (eine orale Dosis jährlich).

In den 25 Jahren, seitdem in Afrika und Lateinamerika Ivermectin zur Bekämpfung von Flussblindheit und Elefantiasis eingesetzt wird, gab es zahlreiche Einzelberichte über sekundäre positive Effekte jenseits der eigentlichen Indikation. Die Wirkungen reichen von einer Steigerung der männlichen Libido bis zur Abtötung von Termiten. Die Forschung wird intensiviert, um die Zuverlässigkeit dieser Berichte zu verifizieren.

Vom rein medizinischen Standpunkt ist Ivermectin ein Mittel zur Abtötung parasitärer Würmer im Darm. Das Ergebnis ist sichtbar und real, die Patienten sehen die Würmer in ihrem Stuhl. Eine Konsequenz dieser äußeren Erscheinung ist, dass sich die Patienten besser fühlen und motiviert sind, die Behandlung mit dem Wirkstoff fortzusetzen. Studien in Brasilien zum allgemeinen Einfluss von Ivermectin auf den Gesundheitszustand von MDA-Patienten ergaben, dass durch zwei Standard-Dosen von Ivermectin im Abstand von 10 Tagen der Parasitenbefall im Darm reduziert wird. Ein Befall mit *Strongyloides*, *Enterobius* und *Ascaris* wurde vollständig geheilt, während bei anderen Wurmerkrankungen die Parasitenbelastung auf 50–85 % des Ausgangsbefalls reduziert wurde. Von Exoparasiten wurde Pediculosis zu 99 % geheilt, Krätze zu 88 % und Tungiasis zu 64 %.<sup>[101,102]</sup> Einer anderen Analyse zufolge waren Prävalenz und Erkrankungsschwere von *Trichuris trichuria*-Infektionen in einer Kommune signifikant verringert, nachdem dort lebende Kinder über einen Zeitraum von 17 Jahren mit Ivermectin behandelt wurden. Sogar Kinder, die keine Behandlung erhalten hatten, zeigten Verbesserungen, was darauf hinweist, dass alle Mitglieder der Kommune von Ivermectin profitieren, da das Mittel die Übertragung einschränkt.<sup>[103]</sup>

Eine Auswertung von 3125 Patienten im Rahmen einer Ivermectin-MDA ergab diverse und zugleich auch beeindruckende Ergebnisse. Unter den gegen Onchozerkose behandelten Patienten war Juckreiz um 18,5 % und Hautausschlag um 17,3 % vermindert. 11,7 % berichteten über besseres Sehvermögen, bei 6,6 % waren helle Hautflecken nachgedunkelt. Über die angestrebten Behandlungsziele hinaus waren 24,6 % der behandelten Personen entwurmt, 22,3 % berichteten über besseren Appetit, bei 7,9 % hatten arthritische oder andere Schmerzen des Bewegungsapparats spürbar nachgelassen, 6,6 % sprachen über eine verbesserte Libido, 4,5 % waren von Kopfläusen befreit und 4,5 % der Frauen gaben ein Verschwinden einer sekundären Amenorrhoe an.<sup>[104]</sup>

In einer nachfolgenden umfassenden Studie von MDA-Patienten in vier afrikanischen Ländern wurden verschiedene Gesundheits- und soziale Auswirkungen quantifiziert (Abbildung 28). Insgesamt bestätigten 84,7 % der Befragten verschiedene substanzielle Verbesserungen des gesundheitlichen und sozialen Umfelds durch Ivermectin. Alle Patienten berichteten, dass sie nachts besser schliefen und dass die MDA ihr soziales, psychologisches und wirtschaftliches Wohlergehen verbessert habe.<sup>[105]</sup>

## Sekundärer Nutzen: Afrika (4-Länder-Studie)

### Gesundheit:

- 55,7% verbessertes Sehvermögen
- 54% entwurmt
- 50,3% bessere Haut
- 44,4% reduzierter Juckreiz
- 31,4% weniger Kopfläuse
- Weniger hoher Blutdruck, weniger Epilepsie
- Bessere Fruchtbarkeit & gesteigerte Libido

### Sozial:

- 75,6% verbesserte Arbeitsfähigkeit
- 28,3% verbessertes Selbstwertgefühl
- 26,4% höhere soziale Akzeptanz
- 15,6% verbesserter Schulbesuch
- 9,1% bessere häusliche Verhältnisse

Abbildung 28. Ivermectin-MDA. Quelle: J. C. Okeibunor et al., 2011.

## Nutzen für Japan

Die Entdeckung von Avermectin trug erheblich zur Verbesserung der Lebensstandards von Milliarden Menschen weltweit bei und verbesserte auch die Gesundheit von Hunderten von Milliarden Stück Vieh und Haustieren. Die Entwicklung, Spende und Verteilung des Mittels steht in Verbindung mit vielen nutzbringenden Beispielen. Die umfangreichen Erlöse, die das Kitasato Institute aus den Verkäufen von Ivermectin im Segment Tiergesundheit erzielte, wurden ebenfalls klug und nutzbringend eingesetzt. Sie dienten zur Finanzierung einer Reihe zielgerichteter Forschungen; es wurden 27 ha Land in Kitamoto in der Präfektur Saitama erworben, auf denen eine Anlage zur Impfstoffproduktion, ein 440 Betten großes Krankenhaus und eine Krankenpflegeschule errichtet wurden. Gegenwärtig besuchen über 1000 Patienten pro Tag das Krankenhaus, das einen Einzugsbereich umfasst, der bis dahin mit medizinischen Einrichtungen deutlich unterversorgt war. Wir brachten in der Eingangshalle des Kitamoto-Hospitals eine Keramikplatte mit einer Elektronenmikroskopieaufnahme von *S. avermectinius* an, um daran zu erinnern, auf welchen Fundamenten dieses Gebäude tatsächlich errichtet wurde.

## Genetik von *S. avermectinius* und Avermectin-Biosynthese

Schon bald nach der breiten Einführung von Ivermectin in der Veterinärmedizin tauchten die ersten Resistenzen auf, zunächst bei kleinen Wiederkäuern, dann verstärkt in Rinderparasiten, insbesondere in *Cooperia* ssp.<sup>[106]</sup> Es ist bekannt, dass bei freilebenden *Caenorhabditis elegans* eine starke Resistenz auftritt.<sup>[107]</sup> Glücklicherweise sind trotz über 30-jähriger konstanter weltweiter Nutzung noch keine Resistenzen bei Hundeherzwürmern oder den *Strongyloides*-Parasiten beim Pferd aufgetaucht. Wichtiger noch ist, dass trotz 25 Jahren Monotherapie beim Menschen noch keine überzeugenden Hinweise auf Resistenzen bei *Onchocerca volvulus* gefunden wurden, obwohl es Hinweise gibt, dass Resis-



tenzentwicklungen begonnen haben und resistente Parasiten selektiert werden.<sup>[108,109]</sup>

Chemikern ist die Totalsynthese der Avermectine gelungen. Um auch die Biosynthese dieser Substanzgruppe vollständig zu verstehen, kartierten wir das gesamte Genom des Mikroorganismus. Ziel dieser Unternehmung war es, *S. avermectinius* genetisch so zu verändern, dass modifizierte Analoga produziert werden.

Unsere Arbeiten an der Kartierung der Synthesegene, der Aufklärung der Biosynthesewege und der Analyse des gesamten Genoms des avermectinproduzierenden Mikroorganismus *S. avermectinius* MA-4680T führten zur Erzeugung von Mutanten, in denen die Avermectin-Biosynthese blockiert ist. Durch sorgfältige schrittweise Analyse wurden Punktmutationen identifiziert, die Strukturen der Biosynthese-Zwischenstufen bei jeder Mutante aufgeklärt und ihre Position innerhalb des Biosynthesewegs ermittelt. Außerdem dienten die Informationen, die wir von diesen blockierten Mutanten erhielten, als Grundlage für die Klonierung der Gencluster der Avermectin-Biosynthese.

Im Jahr 1999 veröffentlichten wir, dass 17 Gene von *S. avermectinius* für Enzyme codieren, die an der Avermectin-Biosynthese beteiligt sind.<sup>[110–113]</sup> Sie codieren für vier Typen von Polyketidsynthasen I, die über 12 Zyklen und 53 Stufen mit der Lactonbildung befasst sind. Die übrigen wirken auf die biosynthesespezifische Regulation; 12 Gene sind mit der

Modifikation des Lactonrings, der Biosynthese von Oleandrose und der Glycosylierung befasst.

Die Funktionen der 17 Gene wurden durch Klonierung analysiert. Wie in Abbildung 29 gezeigt, sind vier Gene, *aveA1*, *aveA2*, *aveA3* und *aveA4*, an der Biosynthese des Grundgerüsts des Aglyconrestes beteiligt. AVES1–AVES4, deren Synthese von diesen vier Genen gesteuert wird, sind multifunktionale Proteine, die aus 3973, 6239, 5532 und 4681 Aminosäuren bestehen.

Es gibt insgesamt 12 Module in diesen vier großen multifunktionalen Proteinen. Die Acyltransferase(AT)-Domäne transportiert Acylgruppen, die für die Acylkettenverlängerung notwendig sind, nacheinander zur Acylcarrierprotein-(ACP)-Domäne in jedem Modul. Die Acylgruppen werden durch die katalytische Wirkung der  $\beta$ -Ketoacyl-ACP-Synthase(KS)-Domäne kondensiert. Das entstehende  $\beta$ -Ketoacyl-ACP wird durch die  $\beta$ -Ketoacyl-ACP-Reduktase(KR)-Domäne reduziert; das  $\beta$ -Hydroxyacyl-ACP wird durch die Dehydratase(DH)-Domäne dehydratisiert. Die Kettenelongationen und die Lactonisierung als letzter Schritt, katalysiert durch die Thioesterase(TE)-Domäne, bilden das Grundgerüst der Lactone. Das so vorgebildete Lacton wird durch Cytochrom P450 (AveE: CYP171A1) und C5-Ketoreduktase (AveF) zum Avermectin-Aglycon modifiziert. Durch die Reaktion der Genprodukte von *aceB1*–*aveBVII*, insbesondere AveBIIwAveBIII, wird L-Oleandrose aus Glucose-1-phosphat als TDP-L-Oleandrose synthetisiert und mit dem

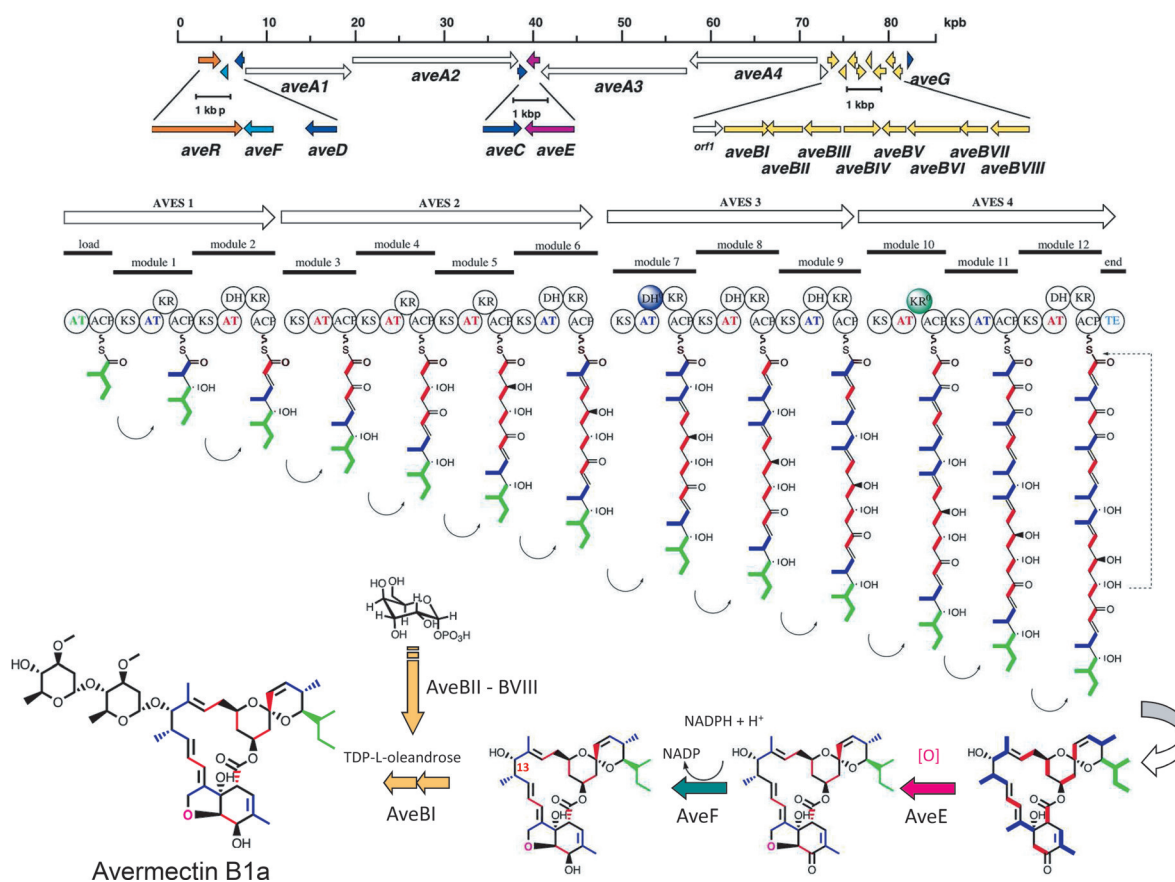


Abbildung 29. *S. avermectinius*: Avermectin-Biosynthese.

Aglycon-Lacton verknüpft. Damit ist die Avermectin-Biosynthese abgeschlossen. Die Hydroxygruppe an Position 13, an die die L-Oleandrose gebunden wird, ist extrem bedeutsam, denn die beiden L-Oleandrosreste sind für die Aktivität von Avermectin gegen Nematoden verantwortlich. Die DH-Domäne in Modul 7 von AVES3 ist ursprünglich an der C13-OH-Dehydratation beteiligt; wird das Histidin im aktiven Zentrum jedoch durch Tyrosin ersetzt (Konsensussequenz: HxxxGxxxxP/S), wird die Domäne inaktiv. Die Synthese wird dennoch fortgesetzt, während die Hydroxygruppe an Position 13 verbleibt und das Lacton bildet. Diese Punktmutation, die riesigen Nutzen für die Gesundheit der Menschheit brachte, ermöglicht die Bindungsknüpfung zum Zucker L-Oleandrose und die anschließende Biosynthese von Avermectin, das im Vergleich zu Metaboliten ohne Zucker wie Milbemycin und Nemadectin eine überlegene anthelminthische Wirkung hat.<sup>[114]</sup>

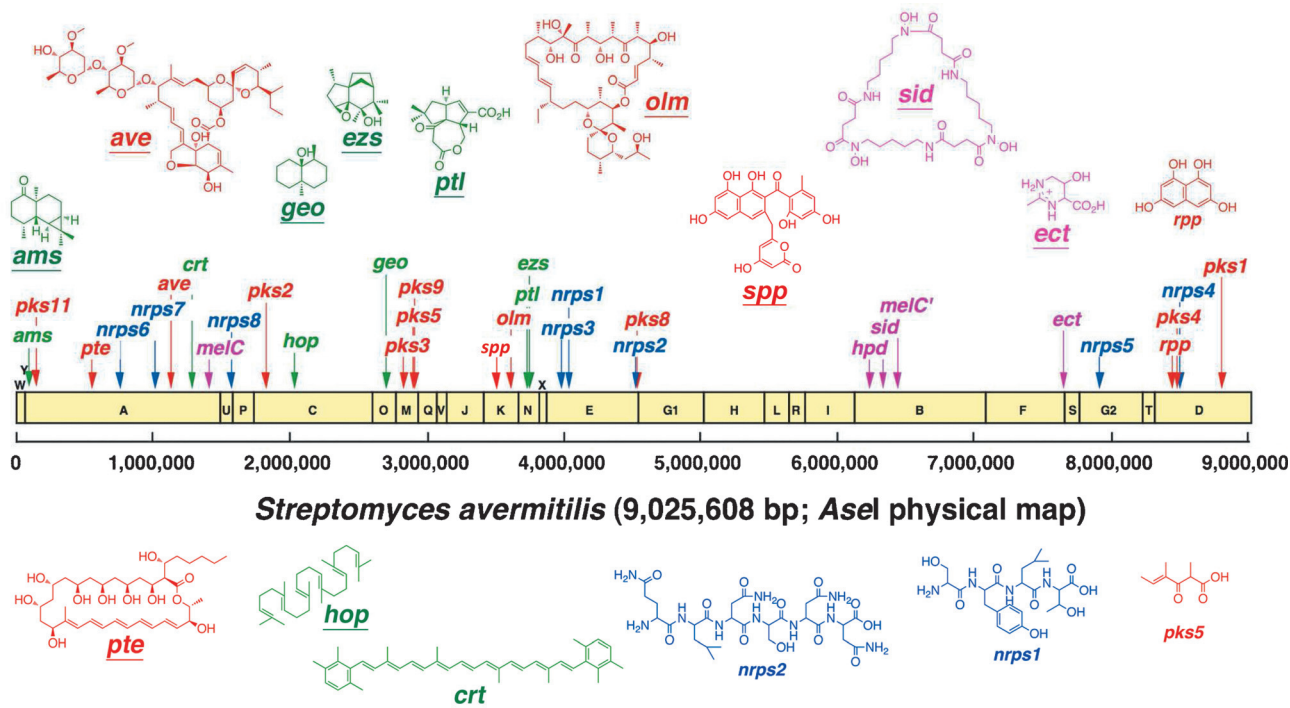
Unsere Gruppe schloss die Analyse des gesamten Genoms (9025608 Basenpaare) von *S. avermectinius* MA-4680T im Jahr 2003 ab.<sup>[115,116]</sup> Die dadurch zugänglichen Informationen, die die erste Genomanalyse eines industriell bedeutenden Actinomyceten darstellten, gaben der Erforschung des Sekundärstoffwechsels von Mikroorganismen einen gewaltigen Auftrieb. Wir schätzten zunächst 32 Cluster als beteiligt, fanden bei genauer Bestimmung jedoch 37 eingebundene Cluster (Abbildung 30).<sup>[117]</sup> Die Bildung von Oligomycin gemeinsam mit Avermectin war bereits bekannt, aber die Produktion von 10 Sekundärmetaboliten, darunter Polyen-Makrolide, Filipin III (*pte*), Carotin (*crt*), Pentalenolacton (*ptl*), Geosmin (*geo*) und Nocardamin (*sid*), wurde auch aus der genetischen Analyse vorhergesagt und später durch die Isolierung aller Substanzen aus einer Fermentationsbrühe von *S. avermectinius* bestätigt. Damit wurde ein

neuer Suchmechanismus etabliert, mit dem die Produktion von Verbindungen mit spezifischen Strukturen anhand der Genanalyse vorhergesagt und später durch tatsächliche Produktion und Isolierung bestätigt wird. Der Mechanismus der Sekundärmetabolitenbildung in *S. avermectinius* ist inzwischen vollständig aufgeklärt, und Arbeiten zur Konstruktion eines Produktionsorganismus für die Bildung noch wirksamerer „Designer-Verbindungen“ sind im Gange.

Wir entwickelten einen verbesserten Stamm von *S. avermectinus*, der nur 80 % des Ausgangsgenoms enthält, indem wir Sequenzen, die für die Produktion der Verbindungen entbehrlich sind, durch ortsspezifische und homologe Rekombinationstechniken entfernten. In dem genomminimierten Stamm versuchten wir die heterologe Expression des Genclusters für die Cephamycin C-Biosynthese (Abbildung 29) aus einer *S. clavuligerus*-Genombibliothek und erhielten eine erstaunliche Produktion bioaktiver Verbindungen.<sup>[118]</sup> Dies ist ein hochinnovatives Ergebnis der Biotechnologie, das praktische Hinweise für die genetische Manipulation und die Erzeugung maßgeschneiderter Kultivierungssysteme liefern sollte, um den produktiven Zugang zu einer Reihe nützlicher Verbindungen zu erleichtern.

## Ivermectin: Die Zukunft

Zusätzlich zu den verschiedenen Gesundheits- und sozioökonomischen Auswirkungen von Ivermectin liefert die Forschung immer mehr Erkenntnisse zu der vielversprechenden Aussicht, mit Ivermectin eine Reihe von Krankheiten zu bekämpfen und die Vektoren krankheitsauslösender Parasiten abzutöten. Die nachfolgende Aufzählung fasst das bislang identifizierte Potenzial zusammen, insbesondere



**Abbildung 30.** Verteilung der Gencluster für die Biosynthese von Sekundärmetaboliten in *Streptomyces avermectinius* (*avermitilis*).

gegen armutsassoziierte Krankheiten, und liefert einen Überblick über das weite Spektrum möglicher Nutzeffekte von Ivermectin, die möglicherweise noch unentdeckt und ungenutzt sind.

1. Streptocerciasis: kommt in Zentralafrika als Folge einer Infektion mit dem Nematoden *Dipetalonema streptocerca* vor. Die Übertragung erfolgt durch Insekten der Gattung Culicoides. Ivermectin tötet die krankheitsverursachenden Mikrofilarien ab.<sup>[119]</sup>
2. Trichinellose: weltweit sind 11 Millionen Menschen mit Trichinen infiziert, die durch Ivermectin abgetötet werden können.<sup>[120]</sup>
3. Myiasis: Befall mit Fliegenlarven, die im Wirt wachsen. Betroffen sind zumeist Menschen in armen ländlichen Gegenden. Die chirurgische Entfernung der Parasiten ist oft die einzige Therapie. Orale Myiasis wurde erfolgreich mit Ivermectin behandelt.<sup>[121]</sup>
4. Vektorkontrolle: Avermectine sind für fast alle Insekten toxisch, weil sie den Wasserhaushalt stören und Häutung und Metamorphose unterbrechen. Der Tod tritt nach etwa ein bis 30 Tagen ein.<sup>[122]</sup> Ivermectin tötet zahlreiche Insektenarten ab<sup>[123,124]</sup> und ist sehr wirksam gegen Bettwanzen, deren Befall es verhindern oder therapieren kann.<sup>[125]</sup>
5. Malaria: Moskitos (*Anopheles gambiae*), die *Plasmodium falciparum*, den gefährlichsten Malaria auslösenden Parasiten in Afrika übertragen, können durch eine oral verabreichte Standarddosis Ivermectin abgetötet werden.<sup>[126–128]</sup> In submikromolaren Konzentrationen hemmt Ivermectin den Import der Polypeptide des Signalerkennungspartikels von *P. falciparum* (PfSRP) in den Kern und tötet damit die Parasiten ab. Daraus erwächst die Möglichkeit, Ivermectin als nützlichen neuen Wirkstoff zur Kontrolle der Malariaübertragung einzusetzen.<sup>[129,130]</sup>
6. Leishmaniose: Ivermectin tötet die Sandmücken (*Phlebotomus papatasi*), welche die Leishmaniose verursachenden Parasiten übertragen, und wurde als Mittel zur Vektorkontrolle vorgeschlagen.<sup>[131,132]</sup> Ivermectin wirkt auch gegen verschiedene Stadien des krankheitsauslösenden Parasiten *Leishmania major*.<sup>[133,134]</sup>
7. Trypanosomiasis: Ivermectin hat als systemischer Wirkstoff das Potenzial gegen die Tsetse-Fliege als Vektor der Afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit).<sup>[135,136]</sup> Verschiedene Aspekte des Ivermectin-Einsatzes für diese Applikation werden gerade untersucht.<sup>[137]</sup>
8. Schistosomiasis (Bilharziose): Zwischen dem Kitasato Institute und dem Oswaldo Cruz Institute (Fiocruz, Brasilien) wurde 2008 eine Zusammenarbeit vereinbart, um Ivermectin-Derivate und Verbindungen aus den chemischen Bibliotheken beider Institute wechselseitig in den jeweiligen Screening-Systemen zu testen. Es ergaben sich sofort aussichtsreiche Ergebnisse mit Blick auf den Einfluss von Ivermectin auf die Schnecken, die als Zwischenwirte den Infektionszyklus von Bilharziose schließen. Hier bietet sich möglicherweise die Chance, mit Ivermectin die Kontrolle einer der großen vernachlässigten Erkrankungen der Welt zu unterstützen.
9. Antivirale Wirkung: Ivermectin ist ein Breitspektrum-Inhibitor des Importin  $\alpha/\beta$ -abhängigen Proteintransports in den Zellkern und hat starke antivirale Aktivität gegen HIV-1 und Dengue-Viren.<sup>[138]</sup> Ivermectin hemmt auch effektiv die Replikation verschiedener Flaviviren (gelbes Denguefieber, Japanische Enzephalitis und von Zecken übertragene Enzephalitiden).<sup>[139,140]</sup>
10. Antibakterielle Wirkung: Ivermectin verhütet Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*.<sup>[141]</sup> Auch von einer bakteriziden Wirkung gegen eine Reihe von Mycobakterien, darunter *Mycobacterium tuberculosis*<sup>[142]</sup> und *M. ulcerans*, wurde berichtet.<sup>[143]</sup>
11. Antitumorwirkung: Ivermectin fördert den Zelltod in Leukämiezellen und ME-180-Gebärmutterhalskrebs-Zellen.<sup>[144–146]</sup>

### Abschließende Bemerkungen

Ivermectin hat sich während seines gesamten Verwendungszeitraums als erstaunlich sicher für die Anwendung beim Menschen erwiesen und zeigt nur minimale Nebenwirkungen. Daher kann Ivermectin auch durch nicht-medizinisches Personal und sogar durch leseunkundige Personen in abgelegenen ländlichen Regionen verabreicht werden. Diese Tatsache hat zu dem unübertroffen positiven Einfluss beigetragen, den der Wirkstoff auf die menschliche Gesundheit weltweit hat, insbesondere mit Blick auf die Kampagne zur Bekämpfung von Onchozerkose.

Tatsächlich lässt sich das neuerliche Interesse an der Bekämpfung tropischer Erkrankungen, einschließlich der Beteiligung der pharmazeutischen Industrie, auf die Einführung von Ivermectin für Anwendungen am Menschen im Jahr 1987 zurückverfolgen. Die bemerkenswerte und beispiellose Spende von Ivermectin kann mit Recht als Ursprung dieser philanthropischen Großzügigkeit betrachtet werden.

Inzwischen wird Ivermectin weltweit auch gegen andere Krankheiten beim Menschen eingesetzt. Neue und vielversprechende Eigenschaften und mögliche Anwendungen von Ivermectin und anderen Avermectin-Derivaten werden ständig neu entdeckt. Von vielleicht noch größerer Bedeutung sind die Indizien, dass Ivermectin direkten und indirekten Einfluss auf die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes hat. Insgesamt hat sich Ivermectin als Medikament der Wahl für die arme Landbevölkerung auf der ganzen Welt erwiesen.

Nach Meinung vieler Experten ist eine post-antibiotische Ära, in der gewöhnliche Infektionen und kleine Verletzungen tödlich verlaufen können, eine sehr reale Bedrohung. Die Generaldirektorin der WHO, Dr. Margaret Chan, erklärte dazu: „Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist eine globale Gesundheitskrise, die von den Regierungen heute als eine der größten aktuellen Herausforderungen für die allgemeine Gesundheit wahrgenommen wird.“

Meine Arbeit war immer von fünf fundamentalen Überzeugungen geleitet: 1) Mikroorganismen besitzen nahezu unbegrenzte Fähigkeiten zur Synthese neuer Verbindungen, 2) die Entwicklung eines Goldstandards für Screeningssysteme ist überaus wichtig, 3) Screening ist mehr als nur eine



Routineübung, 4) die Rolle der Grundlagenforschung ist zentral, und 5) die Pflege menschlicher Beziehungen und Partnerschaften ist von höchster Bedeutung.

Mit dem Fortschritt der Wissenschaft und der Ausweitung unseres Wissens ist mir klar geworden, dass die Aufklärung geeigneter Zielstrukturen für Medikamente und unsere Aussichten, Heilmittel gegen bekannte und noch unbekannte Erkrankungen zu finden, sich nicht nur verbessern, sondern auch beschleunigen werden. Genomkartierungen und die Identifizierung von Leitstrukturen sind seit der Jahrhundertwende deutlich vorangeschritten, wie sich an der Sequenzierung des menschlichen Genoms ablesen lässt. Wie bereits erwähnt, soll sich Forschung auch auf der Basis biosynthetischer Resultate und der Untersuchung von Naturstoffen mit bislang unbekannten Strukturen substanziell weiterentwickeln. Ich bin der festen Überzeugung, dass die Mikroorganismen in der Natur Metabolite bilden, die Hilfe bei bislang ungelösten Problemen versprechen; hier wird die Einführung neuer Screeningverfahren der Schlüssel für optimale Ergebnisse sein. Der Erfolg wird nur von unserer Vorstellungskraft und Innovation – oder einem Mangel daran – begrenzt werden. Zum Glück haben wir durch gentechnische Veränderungen Zugang zu einigen notwendigen Innovationen, und die verfügbare Zahl nichtnatürlicher Verbindungen steigt ständig und ergänzt den nicht versiegenden Strom natürlicher Verbindungen, die uns die Natur zur Verfügung stellt.

Fünzig Jahre lang habe ich mit Spezialisten der Biochemie, Mikrobiologie und klinischen Medizin zusammengearbeitet. Mein Herangehen war immer von dem Grundsatz „eine Begegnung, eine Chance“ geleitet. Dies umringt jene tiefe Ehrfurcht, die ein unentbehrlicher Teil der Teezeremonie (Chanoyu) ist, die in der japanischen Kultur höchstes Ansehen genießt. Genauso wie ich mir sicher bin, dass die exakten Umstände irgendeines Zeitpunkts nie mehr wiederkehren, glaube ich auch, dass es wichtig ist, Gelegenheiten zu ergreifen, wann immer sie sich bieten, und tiefen Respekt und Beachtung all meinen Kollegen zu schenken, ebenso wie der Natur und den Mikroorganismen, mit denen ich arbeite. Solche Empfindungen sind das Fundament jeder guten wissenschaftlichen Forschung und Entdeckung.

## Danksagung

Ich möchte meine tiefe Dankbarkeit all jenen ausdrücken, die an der Vergabe des Nobelpreises beteiligt waren. Ich nehme diesen Preis in Demut und stellvertretend für all diejenigen an, die mich über die Jahrzehnte der Forschung unterstützt haben. Insbesondere danke ich allen Mitarbeitern und Kollegen, die mich und meine Forschung unterstützt haben, die zur Entdeckung, Entwicklung und Verteilung der Avermectine und Ivermectin führten, Prof. Andy Crump für seine wertvolle Hilfe bei der Erstellung dieses Beitrags und natürlich meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10190–10209  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 10344–10364

- [1] „Mass treatment with ivermectin: an underutilized public health strategy“: R. Speare, D. Durrheim, *Bull. W. H. O.* **2004**, 82, 559–636.
- [2] „An introduction to the avermectins“: W. C. Campbell, *N. Z. Vet. J.* **1981**, 29, 174–178.
- [3] „Insecticidal activity of the parasitic avermectins“: D. A. Ostlind, S. Cifelli, R. Lang, *Vet. Rec.* **1979**, 105, 168.
- [4] „Avermectins: novel insecticides, acaricides and nematocides from a soil microorganism“: I. Putter, J. G. MacConnell, F. A. Preiser, A. A. Haidri, S. S. Ristich, R. A. Dybas, *Experientia* **1981**, 37, 963–964.
- [5] „Computational improvements reveal great bacterial diversity and high metal toxicity in soil“: J. Gans, M. Wolinsky, J. Dunbar, *Science* **2005**, 309, 1387–1390.
- [6] „Avermectins, antiparasitic lactones produced by *Streptomyces avermitilis* isolated from a soil in Japan“: E. O. Stapley, H. B. Woodruff in *Trends in Antibiotic research: Genetics, biosyntheses, actions & new substances* (Hrsg.: H. Umezawa, A. L. Demain, T. Hata, C. R. Hutchinson), JARA, **1982**, S. 154–170.
- [7] „Spoxazomicins A–C, novel antitrypanosomal alkaloids produced by an endophytic actinomycete, *Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460T“: Y. Inahashi, M. Iwatsuki, A. Ishiyama, M. Namatame, A. Nishihara-Tsukashima, A. Matsumoto, T. Hirose, T. Sunazuka, H. Yamada, K. Otoguro, Y. Takahashi, S. Ōmura, K. Shiomi, *J. Antibiot.* **2011**, 64, 303–307.
- [8] „Trehangelins A, B and C, novel photo-oxidative hemolysis inhibitors produced by an endophytic actinomycete, *Poly-morphospora rubra* K07-0510T“: T. Nakashima, R. Okuyama, Y. Kamiya, A. Matsumoto, M. Iwatsuki, Y. Inahashi, K. Yamaji, Y. Takahashi, S. Ōmura, *J. Antibiot.* **2013**, 66, 311–317.
- [9] „Pyrimidin, a new alkaloid from a *Streptomyces* strain. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activity“: S. Ōmura, H. Tanaka, J. Awaya, Y. Narimatsu, Y. Konda, T. Hata, *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 38, 899–906.
- [10] „A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization“: S. Ōmura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi, R. Masuma, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 275–282.
- [11] „Chemical biology of natural indolocarbazole products: 30 years since the discovery of staurosporine“: H. Nakano, S. Ōmura, *J. Antibiot.* **2009**, 62, 17–26.
- [12] „Phosphorylation of Activation Transcription Factor-2 at serine 121 by protein kinase C controls c-Jun-mediated activation of transcription“: T. Yamasaki, A. Takahashi, J. Pan, N. Yamaguchi, K. K. Yokoyama, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 8567–8581.
- [13] „A novel mode of Gleevec binding is revealed by the structure of spleen tyrosine kinase“: S. Atwell, J. M. Adams, J. Badger, M. D. Buchanan, I. K. Feil, K. J. Froning, X. Gao, J. Hendle, K. Keegan, B. C. Leon, H. J. Müller-Dieckmann, V. L. Nienaber, B. W. Noland, K. Post, K. R. Rajashankar, A. Ramos, M. Russell, S. K. Burley, S. G. Buchanan, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 55827–55832.
- [14] „Lactacystin, a novel microbial metabolite, induces neurogenesis of neuroblastoma cells“: S. Ōmura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 113–116.
- [15] „Structure of prumycin“: S. Ōmura, M. Katagiri, K. Atsumi, T. Hata, A. A. Jakubowski, E. Blecker-Springs, M. Tishler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1627–1631.
- [16] „Relationships of structure and microbiological activities of the 16-membered macrolides“: S. Ōmura, M. Tishler, A. Nakagawa, Y. Hironaka, T. Hata, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1011–1015.
- [17] „A new antifungal antibiotic, prumycin“: T. Hata, S. Ōmura, M. Katagiri, K. Atsumi, J. Awaya, *J. Antibiot.* **1971**, 24, 900–901.

- [18] „Studies on cerulenin. III. Isolation and physico-chemical properties of cerulenin“: Y. Sano, S. Nomura, Y. Kamio, S. Ōmura, T. Hata, *J. Antibiot.* **1967**, 20, 344–348.
- [19] „Structure-biological activities relationships among leucomycins and their derivatives“: S. Ōmura, M. Katagiri, I. Umezawa, K. Komiyama, T. Maekawa, K. Sekikawa, A. Matsumae, T. Hata, *J. Antibiot.* **1968**, 21, 532–538.
- [20] „Luminamicin, a new antibiotic. Production, isolation and physico-chemical and biological properties“: S. Ōmura, R. Iwata, Y. Iwai, S. Taga, Y. Tanaka, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1322–1326.
- [21] „New antitumor antibiotics, OS-4742 A1, A2, B1 and B2 produced by a strain of *Streptomyces*“: S. Ōmura, H. Tanaka, R. Oiwa, J. Awaya, R. Masuma, K. Tanaka, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 908–916.
- [22] „Setamycin, a new antibiotic“: S. Ōmura, K. Otaguro, T. Nishikiori, R. Oiwa, Y. Iwai, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1253–1256.
- [23] „Structure of elasnin, a novel elastase inhibitor“: S. Ōmura, A. Nakagawa, H. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4386–4388.
- [24] „Factumycin, a new antibiotic (A40A): fermentation, isolation and antibacterial spectrum“: V. P. Gullo, S. B. Zimmerman, R. S. Dewey, O. Hensens, P. J. Cassidy, R. Oiwa, S. Ōmura, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1705–1707.
- [25] „Max Tishler“: L. H. Sarrett, C. Roche in *Biographical Memoirs*, Vol. 66, National Academies Press, **1995**, S. 352–369.
- [26] „Avermectins and related compounds: In Natural Products Isolation: Separation Methods for Antimicrobials“: T. W. Miller, V. P. Gullo, *Journal of Chromatography Library*, Vol. 43 (Hrsg.: G. H. Wagman, R. Cooper), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 347–376.
- [27] „Ivermectin: a potent new antiparasitic agent“: W. C. Campbell, M. H. Fisher, E. O. Stapley, G. Albers-Schönberg, T. A. Jacob, *Science* **1983**, 221, 823–828.
- [28] „*Streptomyces avermectinius* sp. nov., an avermectin-producing strain“: Y. Takahashi, A. Matsumoto, A. Seino, J. Ueno, Y. Iwai, S. Ōmura, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2002**, 52, 2163–2168.
- [29] „Avermectins: Structure determination“: G. Albers-Schönberg, 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.
- [30] „Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organisms and fermentation“: R. W. Burg, B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Currie, R. Hartman, Y. L. Kong, R. L. Monaghan, G. Olson, I. Putter, J. B. Tunac, H. Wallick, E. O. Stapley, R. Oiwa, S. Ōmura, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 15, 361–367.
- [31] „Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties“: T. W. Miller, L. Chaiet, D. J. Cole, L. J. Cole, J. E. Flor, R. T. Goegleman, V. P. Gullo, H. Joshua, A. J. Kempf, W. R. Krellwitz, R. L. Monaghan, R. E. Ormond, K. E. Wilson, G. Albers-Schönberg, I. Putter, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 15, 368–371.
- [32] „Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1A component“: J. R. Egerton, D. A. Ostlund, L. S. Blair, C. H. Eary, D. Suhayda, S. Cifelli, R. F. Riek, W. Campbell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 15, 372–378.
- [33] „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, W. C. Campbell, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1134–1136.
- [34] „Efficacy of the avermectins against filarial parasites: a short review“: W. C. Campbell, *Vet. Res. Commun.* **1981**, 5, 251–262.
- [35] „The avermectins: A new family of antiparasitic agents“: I. K. Hotson, *J. South African Vet. Assoc.* **1982**, 53, 87–90.
- [36] „Investigations of the efficacy of ivermectin against ectoparasites in cattle“: D. Barth, I. H. Sutherland, *Zentral. Bakt. Parasit. Infect. Hyg.* **1980**, 57, 319.
- [37] „On the efficacy of ivermectin versus ticks (*O. moubata*, *R. appendiculatus*, *A. variegatum*) in cattle“: C. Centurion, D. Barth, *Zentral. Bakt. Parasit. Infect. Hyg.* **1980**, 58, 319–320.
- [38] *Ivermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**.
- [39] „A partnership for ivermectin: Social worlds and boundary objects“: L. Frost, M. R. Reich, T. Fujisaki in *Public-Private: Partnerships for Global Health* (Hrsg.: M. R. Reich), Harvard University Press, **2002**, S. 87–114.
- [40] S. Ōmura, *Macrolide Antibiotics. Chemistry, Biology and Practice*, 2. Aufl. (Hrsg.: S. Ōmura) Academic Press, San Diego, **2002**, S. 571–576.
- [41] „Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle“: R. Duce, R. H. Scott, *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 85, 395–401.
- [42] „*Haemonchus contortus*: ivermectin induced paralysis of the pharynx“: T. G. Geary, S. M. Sims, E. M. Thomas, L. Vanover, J. P. Davis, C. A. Winterrowd, R. D. Klein, H. F. Ho, D. P. Thompson, *Exp. Parasitol.* **1993**, 77, 88–96.
- [43] „Avermectin B1a irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance“: L. C. Fritz, C. C. Wang, A. Gorio, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 2062–2066.
- [44] „Post-synaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmission by avermectin B1a“: T. N. Mellin, R. D. Busch, C. C. Wang, *Neuropharmacology* **1983**, 22, 89–96.
- [45] M. Turner, J. M. Schaeffer in *Ivermectin and Abamectin* (Hrsg.: W. C. Campbell), Springer, New York, **1989**, S. 73–88.
- [46] „Ivermectin: an update“: W. C. Campbell, *Parasitol. Today* **1985**, 1, 10–16.
- [47] „Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin“: M. del Mar Saez-De-Ocariz, C. D. McKinster, L. Orozco-Covarrubias, L. Tamayo-Sánchez, R. Ruiz-Maldonado, *Clin. Exp. Dermatol.* **2002**, 27, 264–267.
- [48] „Immunological tolerance: the key feature in human filariasis“: R. M. Maizels, R. A. Lawrence, *Parasitol. Today* **1991**, 7, 271–276.
- [49] „The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis“: H. R. Taylor, B. M. Greene, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1989**, 41, 460–466.
- [50] „Irreversible effects of ivermectin on adult parasites in onchocerciasis patients in the Onchocerciasis Control Programme in West Africa“: A. P. Plaisier, E. S. Alley, B. A. Boatun, G. J. Van Oortmarssen, H. Remme, S. J. De Vlas, L. Bonneux, J. D. Habbema, *J. Infect. Dis.* **1995**, 172, 204–210.
- [51] „Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis“: M.-G. Basáñez, S. D. Pion, E. Boakes, J. A. Filipe, T. S. Churcher, M. Boussinesq, *Lancet Infect. Dis.* **2008**, 8, 310–322.
- [52] „Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin“: B. O. Duke, G. Soula, G. Zea-Flores, G. L. Bratthauer, O. Doumbo, *Trop. Med. Parasitol.* **1991**, 42, 25–30.
- [53] „Possible pathogenic pathways in the adverse clinical events seen following ivermectin administrations in onchocerciasis patients“: C. D. Mackenzie, T. G. Geary, J. A. Gerlach, *Filaria J.* **2003**, 2, S5.
- [54] „Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*“: Y. Moreno, J. F. Nabhan, J. Solomon, C. D. MacKenzie, T. G. Geary, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 20120–20125.
- [55] „Ivermectin, “Wonder drug,” from Japan: the human use perspective“: A. Crump, S. Ōmura, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2011**, 87, 13–28.
- [56] T. Fujisaki, M. Reich, TDR’s contribution to the development of ivermectin for onchocerciasis, TDR, Geneva, (TDR/ER/RD/98.3), **1998**.

- [57] WHO/TDR, Participation of the Pharmaceutical sector (TDR/ WP/76.30), **1976**.
- [58] „Public-Private Partnerships: Illustrative examples“: A. O. Lucas, in *Public-Private Partnerships for Public Health*. (Hrsg.: M. Reich), Harvard University Press, Cambridge, **2002**, S. 19–39.
- [59] „History of ivermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents“: W. C. Campbell, *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2012**, *13*, 853–865.
- [60] J. L. Sturchio, *The Decision to Donate Mectizan: Historical Background*, Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, USA, **1992** (unveröffentlicht).
- [61] „Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis“: M. A. Aziz, S. Diallo, I. M. Diop, M. Larivière, M. Porta, *Lancet* **1982**, *2*, 171–173.
- [62] „Treatment of human onchocerciasis with ivermectin“: J. P. Coulaud, M. Larivière, M. C. Gervais, P. Gaxotte, A. Aziz, A. M. Deluol, J. Cenac, *Bull. Soc. Pathol. Exot. Ses Fil.* **1983**, *76*, 681–688.
- [63] „Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis“: K. Y. Dadzie, A. C. Bird, K. Awadzi, H. Schulz-Key, H. M. Gilles, M. A. Aziz, *Br. J. Ophthalmol.* **1987**, *71*, 78–85.
- [64] „Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement“: M. Larivière, M. Aziz, D. Weimann, J. Ginoux, P. Gaxotte, P. Vingtain, B. Beauvais, F. Derouin, H. Schultz-Key, D. Basset, C. Sarfati, *Lancet* **1985**, *326*, 174–177.
- [65] „The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis“: H. R. Taylor, B. M. Greene, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1989**, *41*, 460–466.
- [66] „The chemotherapy of onchocerciasis II: Quantification of the clinical reaction to microfilaricides“: K. Awadzi, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1980**, *74*, 189–197.
- [67] „The chemotherapy of X. onchocerciasis An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (ivermectin) in human onchocerciasis“: K. Awadzi, K. Y. Dadzie, H. Shulz-Key, D. R. Haddock, H. M. Gilles, M. A. Aziz, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1985**, *79*, 63–78.
- [68] „Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans“: W. C. Campbell, *Annu. Rev. Microbiol.* **1991**, *45*, 445–474.
- [69] „African Programme for Onchocerciasis Control 1995–2015: model-estimated health impact and cost“: L. E. Coffeng, W. A. Stolk, H. G. Zouré, J. L. Veerman, K. B. Agblewou, M. E. Murdoch, M. Noma, G. Fobi, J. H. Richardus, D. A. Bundy, D. Habbema, S. J. de Vlas, U. V. Amazigo, *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2032.
- [70] *UNESCO World Science Report 2005*, UNESCO, Paris, **2005**, S. 198.
- [71] „Dose-ranging study of ivermectin in the treatment of Filariasis due to *Wuchereria bancrofti*“: S. Diallo, M. A. Aziz, O. Ndir, S. Badiane, I. B. Bah, O. Gaye, *Lancet* **1987**, *329*, 1030.
- [72] WHO/TDR, *Tropical Disease Research: Progress 1975–1994*, WHO, Geneva, **1995**, S. 95.
- [73] „Ivermectin for treatment of *Wuchereria bancrofti* filariasis: efficacy and adverse reactions“: V. Kumaraswami, E. A. Ottesen, V. Vijayasekaran, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1988**, *259*, 3150–3153.
- [74] „A controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis“: E. A. Ottesen, V. Kumaraswami, V. Vijayasekaran, *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 1113–1117.
- [75] „Comparison of high-dose ivermectin and diethylcarbamazine for activity against Bancroftian filariasis in Haiti“: F. O. Richards Jr, M. L. Eberhard, R. T. Bryan, D. F. Mcneely, P. J. Lammie, M. B. Mcneely, Y. Bernard, A. W. Hightower, H. C. Spencer, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1991**, *44*, 3–10.
- [76] Mectizan Donation Program, *Annual Highlights* (2104) MDP, Atlanta, 2015.
- [77] WHO, *Weekly Epidemiological Report*, 90, No. 49, **2015**, S. 661–680.
- [78] „Ivermectin: panacea for resource-poor communities?“: S. Omura, A. Crump, *Trends Parasitol.* **2014**, *30*, 445–455.
- [79] World Health Organization, Strongyloidiasis: Key Facts, World Health Organization, Geneva, **2014**.
- [80] „Oral ivermectin treatment in two cases of scabies: effective in crusted scabies induced by corticosteroid but ineffective in nail scabies“: N. Ohtaki, H. Taniguchi, H. Ohtomo, *J. Dermatol.* **2003**, *30*, 411–416.
- [81] „Treatment of scabies: newer perspectives“: K. Karthikeyan, *Postgrad. Med. J.* **2005**, *81*, 7–11.
- [82] „Household-wide ivermectin treatment for head lice in an impoverished community: randomized observer-blinded trial“: D. Pilger, J. Heukelbach, A. Khakban, F. A. Oliveira, G. Fengler, H. Feldmeier, *Bull. W. H. O.* **2010**, *88*, 90–96.
- [83] „Epidemiology and morbidity of scabies and *Pediculosis capitis* in resource-poor communities in Brazil“: J. Heukelbach, T. Wilcke, B. Winter, H. Feldmeier, *Br. J. Dermatol.* **2005**, *153*, 150–156.
- [84] „Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice“: O. Chosidow, B. Giraudeau, J. Cottrell, A. Izri, R. Hofmann, S. G. Mann, I. Burgess, *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 896–905.
- [85] „Oral ivermectin for head lice: a comparison with 0.5 % topical malathion lotion“: A. Nofal, *Z. Hautkrankheiten* **2010**, *8*, 985–988.
- [86] „A pilot study of the use of oral ivermectin to treat head lice in primary school students in Australia“: M. J. Currie, G. J. Reynolds, N. Glasgow, *Pediatr. Dermatol.* **2010**, *27*, 595–599.
- [87] „Oral ivermectin for treatment of *Pediculosis capitis*“: M. Ameen, R. Arenas, J. Villanueva-Reyes, J. Ruiz-Esmenjaud, D. Millar, F. Domínguez-Dueñas, A. Haddad-Angulo, M. Rodríguez-Alvarez, *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2010**, *29*, 991–993.
- [88] „Topical 0.5 % ivermectin lotion for treatment of head lice“: D. M. Pariser, T. L. Meinking, M. Bell, W. G. Ryan, *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 1687–1693.
- [89] „A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp“: V. Y. Belizario, M. E. Amarillo, W. U. de Leon, A. E. de los Reyes, M. G. Bugayong, B. J. Macatangay, *Bull. W. H. O.* **2003**, *81*, 35–42.
- [90] „A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children“: H. Marti, H. J. Haji, L. Savioli, H. M. Chwaya, A. F. Mgeni, J. S. Ameir, C. Hatz, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1996**, *55*, 477–481.
- [91] „School-based health education targeting intestinal worms—further support for integrated control“: F. A. Bieri, Y. S. Li, L. P. Yuan, Y. K. He, D. J. Gray, G. M. Williams, D. P. McManus, *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2621.
- [92] „Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm“: J. Bethony, S. Brooker, M. Albonico, S. M. Geiger, A. Loukas, D. Diemert, P. J. Hotez, *Lancet* **2006**, *367*, 1521–1532.
- [93] „Comparison of ivermectin and albendazole treatment for gnathostomiasis“: P. Nontasut, V. Bussaratid, S. Chullawichit, N. Charoensook, K. Visetsuk, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **2000**, *31*, 374–377.
- [94] „Long-term suppression of *Mansonella streptocerca* microfilariae after treatment with ivermectin“: P. Fischer, E. Tukesiga, D. W. Büttner, *J. Infect. Dis.* **1999**, *180*, 1403–1405.
- [95] „Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans* filariasis“: E. R. Bregani, A. Rovellini, N.



- Mbaidoum, M. G. Magnini, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2006**, *100*, 458–463.
- [96] „Ivermectin toxicity in young mice“: B. Skopets, R. P. Wilson, J. W. Griffith, C. M. Lang, *Lab. Anim. Sci.* **1996**, *46*, 111–112.
- [97] „Clinical signs of ivermectin toxicity and efficacy of antigabergic convulsants as antidotes for ivermectin poisoning in epileptic chickens“: J. S. Kim, E. C. Crichlow, *Vet. Hum. Toxicol.* **1995**, *37*, 122–126.
- [98] „Ivermectin toxicology in a rhesus macaque“: S. A. Iliff-Size-more, M. R. Partlow, S. T. Kelley, *Vet. Hum. Toxicol.* **1990**, *32*, 530–532.
- [99] „Ivermectin toxicosis after topical administration in dog-faced fruit bats (*Cynopterus brachyotis*)“: J. H. DeMarco, D. J. Heard, G. J. Fleming, B. A. Lock, T. J. Scase, *J. Zoo Wildl. Med.* **2002**, *33*, 147–150.
- [100] „Toxicity and efficacy of ivermectin in chelonians“: J. A. Teare, M. Bush, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1983**, *183*, 1195–1197.
- [101] „Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population“: J. Heukelbach, B. Winter, T. Wilcke, M. Muehlen, S. Albrecht, F. A. de Oliveira, L. R. Kerr-Pontes, O. Liesenfeld, H. Feldmeier, *Bull. W. H. O.* **2004**, *82*, 563–571.
- [102] „Efficacy of ivermectin in a patient population concomitantly infected with intestinal helminths and ectoparasites“: J. Heukelbach, T. Wilcke, B. Winter, F. A. Sales de Oliveira, R. C. Sabóia Moura, G. Harms, O. Liesenfeld, H. Feldmeier, *Arzneim.-Forsch.* **2004**, *54*, 416–421.
- [103] „Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections“: A. L. Moncayo, M. Vaca, L. Amorim, A. Rodriguez, S. Erazo, G. Oviedo, I. Quinzo, M. Padilla, M. Chico, R. Lovato, E. Gomez, M. L. Barreto, P. J. Cooper, *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2008**, *2*, e293.
- [104] „The varied beneficial effects of ivermectin (Mectizan) treatment, as observed within onchocerciasis foci in southeastern Nigeria“: J. C. Anosike, I. N. Dozie, G. I. Ameh, C. N. Ukaga, B. E. Nwoke, C. T. Nzechukwu, O. S. Udujih, D. C. Nwosu, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2007**, *101*, 593–600.
- [105] „Where would I be without ivermectin? Capturing the benefits of community-directed treatment with ivermectin in Africa“: J. C. Okeibunor, M. Amuyunzu-Nyamongo, N. G. Onyeneho, Y. F. Tchounkeu, C. Manianga, A. T. Kabali, S. Leak, *Trop. Med. Int. Health* **2011**, *16*, 608–621.
- [106] „Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report“: R. M. Kaplan, *Trends Parasitol.* **2004**, *20*, 477–481.
- [107] „The genetics of ivermectin resistance in *C. elegans*“: J. A. Dent, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 2674–2679.
- [108] „Drug resistance in veterinary helminths“: A. J. Wolstenholme, *Trends Parasitol.* **2004**, *20*, 469–476.
- [109] „Ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*: Toward a genetic basis“: S. Lustigman, J. P. McCarter, *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2007**, *1*, e76.
- [110] „Cloning of the gene encoding avermectin B 5-O-methyltransferase in avermectin-producing *Streptomyces avermitilis*“: H. Ikeda, L.-R. Wang, T. Ohta, J. Inokoshi, S. Ōmura, *Gene* **1998**, *206*, 175–180.
- [111] „Avermectin biosynthesis“: H. Ikeda, S. Ōmura, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2591–2609.
- [112] „Organization of the biosynthetic gene cluster for the polyketide anthelmintic macrolide avermectin in *Streptomyces avermitilis*“: H. Ikeda, T. Nonomiya, M. Usami, T. Ohta, S. Ōmura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9509–9514.
- [113] „Organization of biosynthetic gene cluster for avermectin in *Streptomyces avermitilis*: analysis of enzymatic domains in four polyketide synthases“: H. Ikeda, T. Nonomiya, S. Ōmura, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 170–176.
- [114] „LL-F28249 antibiotic complex: a new family of antiparasitic macrocyclic lactones. Isolation, characterization and structures of LL-F28249 alpha, beta, gamma, lambda“: G. T. Carter, J. A. Nietsche, M. R. Hertz, D. R. Williams, M. M. Siegel, G. O. Morton, J. C. James, D. B. Borders, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 519–529.
- [115] „Genome sequence of an industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*: deducing the ability of producing secondary metabolites“: S. Ōmura, H. Ikeda, J. Ishikawa, A. Hanamoto, C. Takahashi, M. Shinose, Y. Takahashi, H. Horikawa, H. Nakazawa, T. Osonoe, H. Kikuchi, T. Shiba, Y. Sakaki, M. Hattori, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 12215–12220.
- [116] „Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*“: H. Ikeda, J. Ishikawa, A. Hanamoto, M. Shinose, H. Kikuchi, T. Shiba, Y. Sakaki, M. Hattori, S. Ōmura, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 526–531.
- [117] „Genomic basis for natural product biosynthetic diversity in the actinomycetes“: M. Nett, H. Ikeda, B. S. Moore, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1362–1384.
- [118] „Genome-minimized *Streptomyces* host for the heterologous expression of secondary metabolism“: M. Komatsu, T. Uchiyama, S. Ō, D. E. Cane, H. Ikeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 2646–2651.
- [119] „Treatment of human *Mansonella streptocerca* infection with ivermectin“: P. Fischer, J. Bamuhiga, D. W. Büttner, *Trop. Med. Int. Health* **1997**, *2*, 191–199.
- [120] „Therapeutic potential of myrrh and ivermectin against experimental *Trichinella spiralis* infection in mice“: M. M. Basyoni, A. A. El-Sabaa, *Korean J. Parasitol.* **2013**, *51*, 297–304.
- [121] „Oral myiasis treated with ivermectin: case report“: E. H. Shinohara, M. Z. Martini, H. G. de Oliveira Neto, A. Takahashi, *Braz. Dent. J.* **2004**, *15*, 79–81.
- [122] „Avermectins in insect control and biology: a review“: L. Strong, T. A. Brown, *Bull. Entomol. Res.* **1987**, *77*, 357–389.
- [123] „Ivermectin as a systemic insecticide“: H. C. Jackson, *Parasitol. Today* **1989**, *5*, 146–156.
- [124] „Mortality and infertility in adult mosquitoes after the ingestion of blood containing ivermectin“: R. B. Tesh, H. Guzman, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *43*, 229–233.
- [125] „Ivermectin causes *Cimex lectularius* (Bedbug) morbidity and mortality“: J. M. Sheele, J. F. Anderson, T. D. Tran, Y. A. Teng, P. A. Byers, B. S. Ravi, D. E. Sonenshine, *J. Emerg. Med.* **2013**, *45*, 433–440.
- [126] „Effect of ivermectin on *Anopheles gambiae* mosquitoes fed on humans; the potential of oral insecticides in malaria control“: C. Chaccour, J. Lines, C. J. M. Whitty, *J. Infect. Dis.* **2010**, *202*, 113–116.
- [127] „The effect of oral anthelmintics on the survivorship and re-feeding frequency of anthropophilic mosquito disease vectors“: K. C. Kobylinski, K. M. Deus, M. P. Butters, T. Hongyu, M. Gray, I. M. da Silva, M. Sylla, B. D. Foy, *Acta Trop.* **2010**, *116*, 119–126.
- [128] „Ivermectin mass drug administration for humans disrupts malaria parasite transmission in Senegalese villages“: K. C. Kobylinski, M. Sylla, P. L. Chapman, M. D. Sarr, B. D. Foy, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2011**, *85*, 3–5.
- [129] „*Plasmodium falciparum* signal recognition particle components and anti-parasitic effect of ivermectin in blocking nucleocytoplasmic shuttling of SRP“: M. Panchal, K. Rawat, G. Kumar, K. M. Kibria, S. Singh, M. Kalamuddin, A. Mohammed, P. Malhotra, R. Tuteja, *Cell Death Dis.* **2014**, *5*, e994.
- [130] „Endectocides for malaria control“: B. D. Foy, K. C. Kobylinski, I. M. da Silva, J. L. Rasgon, M. Sylla, *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 423–428.
- [131] „Ivermectin as a rodent feed-through insecticide for control of immature sand flies (Diptera: Psychodidae)“: T. M. Mascari,

- M. A. Mitchell, E. D. Rowton, L. D. Foil, *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2008**, 24, 323–326.
- [132] „Comparison between the efficacy of ivermectin and other drugs in treatment of cutaneous leishmaniasis“: M. A. Kadir, H. S. Aswad, A. M. Al-Samarai, G. A. Al-Mula, *J. Iraqi Vet. Sci.* **2009**, 23, 175–180.
- [133] „Effects of ivermectin on blood-feeding *Phlebotomus papatasi* and the promastigote stage of *Leishmania major*“: H. A. Hanafi, D. E. Szumlas, D. J. Fryauff, S. S. El-Hossary, G. A. Singer, S. G. Osman, N. Watany, B. D. Furman, D. F. Hoel, *Vector Borne Zoonotic Dis.* **2011**, 11, 43–52.
- [134] „Efficacy of ivermectin on the infectivity of *Leishmania major* promastigotes“: K. A. Rasheid, T. A. Morsy, *J. Egypt Soc. Parasitol.* **1998**, 28, 207–212.
- [135] „Efficacy of systemic administration of ivermectin against tsetse flies“: W. Distelmans, F. D’Haeseleer, J. Mortelmans, *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **1983**, 83, 119–125.
- [136] „Decrease in survival and fecundity of *Glossina palpalis gambiensis vanderplank 1949* (Diptera; Glossinidae) fed on cattle treated with single doses of ivermectin“: S. H. Pooda, K. Mouline, T. De Meeûs, Z. Bengaly, P. Solano, *Parasites Vectors* **2013**, 6, 165.
- [137] „Effect of ivermectin on *Trypanosoma brucei brucei* in experimentally infected mice“: U. K. Udensi, A. F. Fagbenro-Beyioku, *J. Vector Borne Dis.* **2012**, 49, 143–150.
- [138] „Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha$ /b-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue viruses“: K. M. Wagstaff, H. Sivakumaran, S. M. Heaton, D. Harrich, D. A. Jans, *Biochem. J.* **2012**, 443, 851–856.
- [139] „Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug“: E. Mastrangelo, M. Pezzullo, T. De Burghgraeve, S. Kaptein, B. Pastorino, K. Dallmeier, X. de Lamballerie, J. Neyts, A. M. Hanson, D. N. Frick, M. Bolognesi, M. Milani, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, 67, 1884–1894.
- [140] „Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5: protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor ivermectin“: M. Y. Tay, J. E. Fraser, W. K. Chan, N. J. Moreland, A. P. Rathore, C. Wang, S. G. Vasudevan, D. A. Jans, *Antiviral Res.* **2013**, 99, 301–306.
- [141] „Ivermectin inhibits growth of *Chlamydia trachomatis* in epithelial cells“: M. A. Pettengill, V. W. Lam, I. Ollawa, C. Marques-da-Silva, D. M. Ojcius, *PLoS ONE* **2012**, 7, e48456.
- [142] „Anthelmintic avermectins kill *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug-resistant clinical strains“: L. E. Lim, C. Vilchère, C. Ng, W. R. Jacobs Jr, S. Ramón-García, C. J. Thompson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 1040–1046.
- [143] „In-vitro activity of avermectins against *Mycobacterium ulcerans*“: T. F. Omansen, J. L. Porter, P. D. Johnson, T. S. van der Werf, Y. Stienstra, T. P. Stinear, *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2015**, 9, e0003549.
- [144] „The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells“: S. Sharmeen, M. Skrtic, M. A. Sukhai, R. Hurren, M. Gronda, X. Wang, S. B. Fonseca, H. Sun, T. E. Wood, R. Ward, M. D. Minden, R. A. Batey, A. Datti, J. Wrana, S. O. Kelley, A. D. Schimmer, *Blood* **2010**, 116, 3593–3603.
- [145] „Identification of therapeutic candidates for chronic lymphocytic leukemia from a library of approved drugs“: M. Shen, Y. Zhang, N. Saba, C. P. Austin, A. Wiestner, D. S. Auld, *PLoS ONE* **2013**, 8, e75252.
- [146] „Potentiation of doxorubicin-induced apoptosis of resistant mouse leukaemia cells by ivermectin“: S. Furusawa, H. Shibata, H. Nishimura, S. Nemoto, M. Takayanagi, Y. Takayanagi, K.-I. Sasaki, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **2010**, 6, 129–134.

Eingegangen am 2. März 2016

Online veröffentlicht am 20. Juli 2016

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich