

Ivermectin, das "Wundermittel" aus Japan: die Perspektive der menschlichen Anwendung

[Andy CRUMP](#)^{*1} und [Satoshi ŌMURA](#) ^{**†}

Herausgeber: Satoshi ŌMURA

[Autoreninformationen](#) [Artikelhinweise](#) [Copyright-](#) und [Lizenzinformationen](#) [Haftungsausschluss](#)

Dieser Artikel wurde [von](#) anderen Artikeln im PMC [zitiert](#).

Abstrakt

[Gehen Sie zu:](#)

Einführung

Es gibt nur wenige Medikamente, die ernsthaft den Titel "Wundermittel" für sich beanspruchen können. Penicillin und Aspirin sind zwei davon, die vielleicht die größten positiven Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Menschheit hatten. Aber auch Ivermectin kann aufgrund seiner Vielseitigkeit, seiner Sicherheit und der positiven Auswirkungen, die es weltweit hatte und immer noch hat - insbesondere für Hunderte Millionen der ärmsten Menschen der Welt - neben diesen würdigen Anwärtern in Betracht gezogen werden. Mehrere ausführliche Berichte, darunter auch von uns verfasste Übersichtsarbeiten, wurden veröffentlicht, in denen die Ereignisse hinter der Entdeckung, Entwicklung und Vermarktung der Avermectine und des Ivermectins (22,23-Dihydroavermectin B) sowie die Spende von Ivermectin und seine Verwendung bei der Bekämpfung von Onchozerkose und lymphatischer Filariose ausführlich beschrieben werden.¹⁻⁶⁾ Keiner dieser Berichte hat sich jedoch eingehend mit der Abfolge von Ereignissen befasst, die bei der Überführung des Arzneimittels in den menschlichen Gebrauch eine Rolle spielen.

Als es Ende der 1970er Jahre auf den Markt kam, war Ivermectin, ein Derivat von Avermectin (Abb. (Abb.1) [1](#)), ein wahrhaft revolutionäres und in vielerlei Hinsicht beispielloses Medikament. Es war das weltweit erste Endoktozid und Vorläufer einer völlig neuen Klasse von Antiparasitika, die gegen eine Vielzahl von inneren und äußeren Nematoden und Arthropoden wirksam sind. Anfang der 70er Jahre wurde von einem von uns (Ōmura, damals Leiter der Antibiotika-Forschungsgruppe am Kitasato-Institut in Tokio) eine neuartige internationale Partnerschaft zwischen dem öffentlichen und dem privaten Sektor initiiert, die zu einer Zusammenarbeit mit dem US-amerikanischen Pharmaunternehmen Merck, Sharp and Dohme (MSD) führte. Im Rahmen der Forschungsvereinbarung isolierten die Forscher des Kitasato-Instituts Organismen aus Bodenproben und führten eine erste In-vitro-Bewertung ihrer Bioaktivität durch. Vielversprechende bioaktive Proben wurden dann für weitere In-vivo-Tests an die MSD-Laboratorien geschickt, wo eine starke und vielversprechende neue Bioaktivität gefunden wurde, die anschließend als durch eine neue Verbindung verursacht identifiziert wurde, die den Namen "Avermectin" erhielt.⁷⁾ Trotz jahrzehntelanger Suche auf der ganzen Welt bleibt der japanische Mikroorganismus die einzige jemals gefundene Quelle von Avermectin.⁸⁾ Das aus einer einzigen japanischen Bodenprobe stammende Avermectin-Derivat Ivermectin, das das Ergebnis einer innovativen, internationalen Forschungskoope-ration zur Entwicklung neuer Antiparasitika ist, wurde 1981 erstmals als kommerzielles

Produkt für die Tiergesundheit eingeführt. Es ist gegen eine Vielzahl von Parasiten wirksam, darunter Magen-Darm-Spulwürmer, Lungenwürmer, Milben, Läuse und Hornläuse.⁷⁻¹²⁾ Ivermectin ist auch hochwirksam gegen Zecken, z. B. gegen die Ixodid-Zecke *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, einen der wichtigsten Rinderparasiten in den Tropen und Subtropen, der enorme wirtschaftliche Schäden verursacht. In Brasilien, wo etwa 80 % des Rinderbestands befallen sind, belaufen sich die jährlichen Verluste auf etwa 2 Milliarden Dollar.¹³⁾ Heute wird Ivermectin zur Behandlung von Milliarden von Nutz- und Haustieren auf der ganzen Welt eingesetzt und trägt dazu bei, die Produktion von Lebensmitteln und Lederprodukten anzukurbeln und Milliarden von Haustieren, insbesondere Hunden und Pferden, gesund zu erhalten. Das "Blockbuster"-Präparat im Bereich der Tiergesundheit, d. h. mit einem Jahresumsatz von über 1 Milliarde US-Dollar, konnte diesen Status über 20 Jahre lang halten. Es ist so nützlich und anpassungsfähig, dass es auch außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wird, manchmal sogar illegal, zum Beispiel zur Behandlung von Fischläusen in der Aquakulturindustrie, wo es negative Auswirkungen auf Nichtzielorganismen haben kann. Auch in der Landwirtschaft wird es in großem Umfang eingesetzt.²⁾

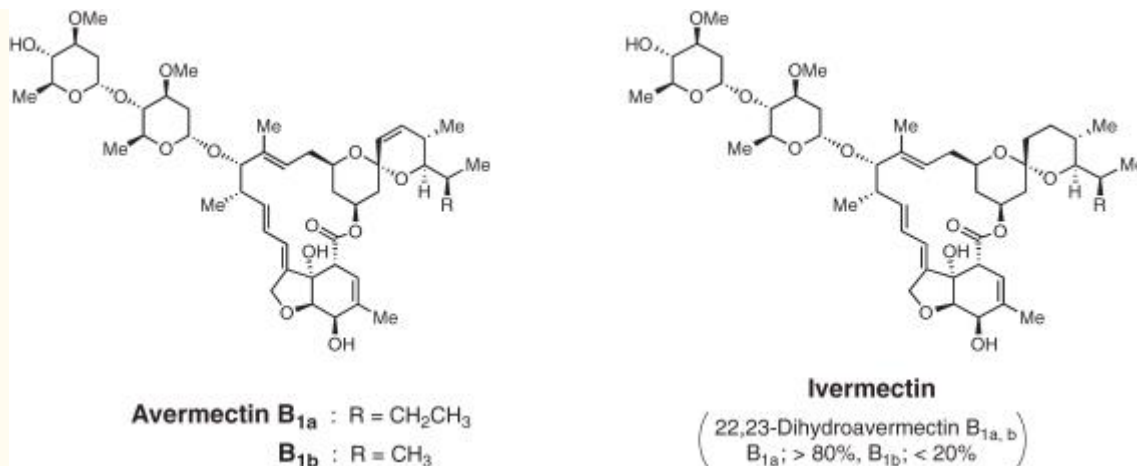


Abbildung 1.

Moleküldiagramme von Avermectin und dem Dihydroderivat Ivermectin.

Ivermectin erwies sich sogar noch mehr als "Wundermittel" für die menschliche Gesundheit und verbesserte die Ernährung, den allgemeinen Gesundheitszustand und das Wohlbefinden von Milliarden von Menschen weltweit, seit es 1988 erstmals zur Behandlung der Onchozerkose beim Menschen eingesetzt wurde. Es erwies sich in vielerlei Hinsicht als ideal, denn es ist hochwirksam, hat ein breites Wirkungsspektrum, ist sicher, gut verträglich und kann leicht verabreicht werden (eine einzige orale Dosis pro Jahr). Es wird zur Behandlung verschiedener interner Nematodeninfektionen eingesetzt, darunter Onchozerkose, Strongyloidiasis, Ascariasis, kutane Larva migrans, Filariosen, Gnathostomiasis und Trichuriasis, sowie zur oralen Behandlung ektoparasitärer Infektionen wie Pediculosis (Läusebefall) und Scabies (Milbenbefall).¹⁴⁾ Ivermectin ist die tragende Säule zweier globaler Kampagnen zur Ausrottung von Krankheiten, die die Welt bald von zwei ihrer entstellendsten und verheerendsten Krankheiten befreien sollen: Onchozerkose und lymphatische Filariose, die das Leben von Milliarden von Armen und Benachteiligten in den Tropen zerstören. Es ist wahrscheinlich, dass im nächsten Jahrzehnt weit über 200 Millionen Menschen das Medikament jährlich oder halbjährlich über innovative, weltweit koordinierte Massenverabreichungsprogramme (MDA) einnehmen werden. Die Entdeckung, Entwicklung und Anwendung von Ivermectin, die durch eine beispiellose Partnerschaft zwischen dem privaten multinationalen Pharmakonzern Merck & Co. Inc. und dem öffentlichen Kitasato-Institut in Tokio, unterstützt durch eine außergewöhnliche Koalition multidisziplinärer internationaler Partner und betroffener Gemeinschaften, wurde von vielen Experten und Beobachtern als eine der größten medizinischen Errungenschaften des 20. Jahrhunderts anerkannt.¹⁵⁾ In Bezug auf die internationalen Bemühungen zur Bekämpfung der Onchozerkose, bei denen Ivermectin heute das einzige Mittel zur Kontrolle ist, kam der UNESCO World Science Report zu dem Schluss, dass "die Fortschritte bei der Bekämpfung der Krankheit eine der erfolgreichsten Kampagnen im Bereich der öffentlichen Gesundheit darstellen, die jemals in den Entwicklungsländern durchgeführt wurden".¹⁶⁾

[Gehen Sie zu:](#)

Onchozerkose

Die Ursprünge von Ivermectin als Humanarzneimittel sind untrennbar mit der Onchozerkose (oder Flussblindheit) verbunden, einer chronischen Filarienerkrankung beim Menschen, die durch eine Infektion mit *Onchocerca volvulus*-Würmern verursacht wird. Die Parasiten werden *durch* den Stich infizierter Kriebelmücken der Gattung *Simulium* übertragen, die in stark sauerstoffhaltigen, schnell fließenden Flüssen und Wasserläufen brüten. Im menschlichen Körper bilden unreife Larvenformen des Parasiten Knötchen im Unterhautgewebe, wo sie zu erwachsenen Würmern heranreifen. Nach der Paarung können die weiblichen Würmer 10-14 Jahre lang bis zu 1000 Mikrofilarien pro Tag freisetzen. Diese wandern durch den Körper, und wenn sie absterben, verursachen sie eine Vielzahl von Beschwerden, darunter Hautausschläge, Läsionen, starken Juckreiz, Ödeme und Depigmentierung der Haut (Abb. (Abb.2).2). Mikrofilarien dringen auch in das Auge ein und verursachen Sehstörungen und Sehverlust, wobei Onchozerkose die zweithäufigste Ursache für Erblindung durch eine Infektionskrankheit ist.¹⁷⁾ Die Krankheit verursacht Sehschäden bei etwa 1-2 Millionen Menschen, von denen etwa die Hälfte erblindet.¹⁸⁾



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 2.

Mali: ein alter Mann, der durch Onchozerkose erblindet ist, mit Leopardenfell an den Beinen und Knötchen am Bauch. Kreditlinie: WHO/TDR/Crump.

Anfang der 1970er Jahre war die Krankheit in 34 Ländern endemisch: 27 in Afrika, 6 in Amerika und 1 auf der Arabischen Halbinsel. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte später, dass weltweit 17,7 Millionen Menschen infiziert waren, von denen etwa 270.000 blind und weitere 500.000 schwer sehbehindert waren. Die Belastung durch Onchozerkose war im hyperendemischen Gürtel in Afrika südlich der Sahara besonders groß. Die Gemeinden in diesen Gebieten wiesen hohe Raten von durch Onchozerkose verursachten Sehbehinderungen auf, die in einigen Gebieten bis zu 40 % betrugten. Dies hatte unermessliche negative Auswirkungen auf die Gesundheit des Einzelnen und der Gemeinschaft, verringerte die wirtschaftliche Kapazität und Produktivität und führte zur Aufgabe von fruchtbarem Ackerland.¹⁹⁾

1973 hatte der damalige Chef der Weltbank, Robert McNamara, die Onchozerkose als eine Krankheit von enormer gesundheitlicher und sozioökonomischer Bedeutung erkannt, die in Westafrika dringend bekämpft werden musste, und er wurde zum entscheidenden Akteur für Veränderungen. Nachdem die dramatischen Folgen der behindernden und entstellenden Onchozerkose in Afrika international anerkannt worden waren, starteten 1974 vier Organisationen der Vereinten Nationen, darunter die Weltbank, das Programm zur Bekämpfung der Onchozerkose in Westafrika (OCP). Das Programm erstreckte sich über 1,2 Millionen km² und schützte 30 Millionen Menschen in 11 Ländern vor Flussblindheit.

[Gehen Sie zu:](#)

Spende von Medikamenten

Mehr als ein Jahrzehnt lang basierten die OCP-Maßnahmen ausschließlich auf dem Versprühen von Insektiziden mit Hubschraubern und Flugzeugen über den Brutstätten der Kriebelmücken, um deren Larven zu töten. Nach der Zulassung von Ivermectin (das unter dem Markennamen Mectizan hergestellt wird[®]) für den menschlichen Gebrauch im Jahr 1987 wurde Mectizan in einem bis dahin beispiellosen Schritt und mit großem Engagement[®] von der Herstellerfirma Merck & Co. Inc. gespendet, um Onchozerkose in allen endemischen Ländern zu behandeln, solange es benötigt wird. Das daraus resultierende Arzneimittelspendenprogramm war das erste, größte, am längsten laufende und erfolgreichste von allen - und erwies sich als Vorbild für alle anderen, die folgten. Die Verteilung von Ivermectin begann 1988, wobei die Maßnahmen durch das unabhängige Mectizan Donation Program (MDP) organisiert wurden, das von Merck gegründet und finanziert wurde. Danach wechselte die OCP-Bekämpfung von der ausschließlichen Vektorkontrolle zum Larviciding in Kombination mit einer Ivermectin-Behandlung oder in einigen Gebieten zur alleinigen Ivermectin-Behandlung. Ivermectin wurde aufgrund seiner einzigartigen und starken mikrofilariiden Wirkung, des Fehlens schwerer Nebenwirkungen und seiner ausgezeichneten Sicherheit schnell zum Mittel der Wahl für die Behandlung von Onchozerkose. Heute ist es das einzige Mittel, das bei den Kampagnen zur Ausrottung der Krankheit in den 16 anderen afrikanischen Ländern, in denen die Krankheit vorkommt, eingesetzt wird. Diese Kampagnen werden vom Afrikanischen Programm zur Bekämpfung der Onchozerkose (APOC) organisiert, das 1996 seine Arbeit aufgenommen hat. Eine einmalige jährliche Dosis von 150 µg/kg Ivermectin, die oral verabreicht wird, kann die Zahl der Mikrofilarien auf der Haut auf Null reduzieren und durch die Beeinträchtigung der Embryogenese des Wurms die Bildung neuer Mikrofilarien für einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren verzögern. OCP wurde im Dezember 2002 eingestellt, nachdem die Krankheitsübertragung in allen Zielländern mit Ausnahme von Sierra Leone, wo die Maßnahmen durch den Bürgerkrieg behindert wurden, praktisch zum Stillstand gekommen war.

Der Weg von der Entdeckung der Wirksamkeit von Ivermectin gegen onchocercale Mikrofilarien bis zum erfolgreichen Vertriebsprogramm ab 1988 war weder einfach noch direkt. Der Erfolg wurde durch bahnbrechende und innovative Partnerschaften erreicht. Der Weg war ein komplexes Unterfangen, das wissenschaftliche Unsicherheit, widersprüchliche Ansichten, Unklarheit, Frustration, individuelle Innovationen und unerwartete Wendungen beinhaltete. Die eigentliche Entdeckung von Ivermectin war eine internationale Teamleistung, an der eine einzigartige, bahnbrechende Partnerschaft zwischen öffentlichem und privatem Sektor sowie das Engagement und die Vision mehrerer Schlüsselpersonen beteiligt waren. Die Entwicklung von Ivermectin zu einem Humanarzneimittel umfasste auch eine Reihe organisatorischer, individueller und pharmakologischer Variablen - zusammen mit einer großen Portion Glück, kluger Einsicht und persönlichem Engagement.

Entwicklung von Ivermectin für den menschlichen Gebrauch

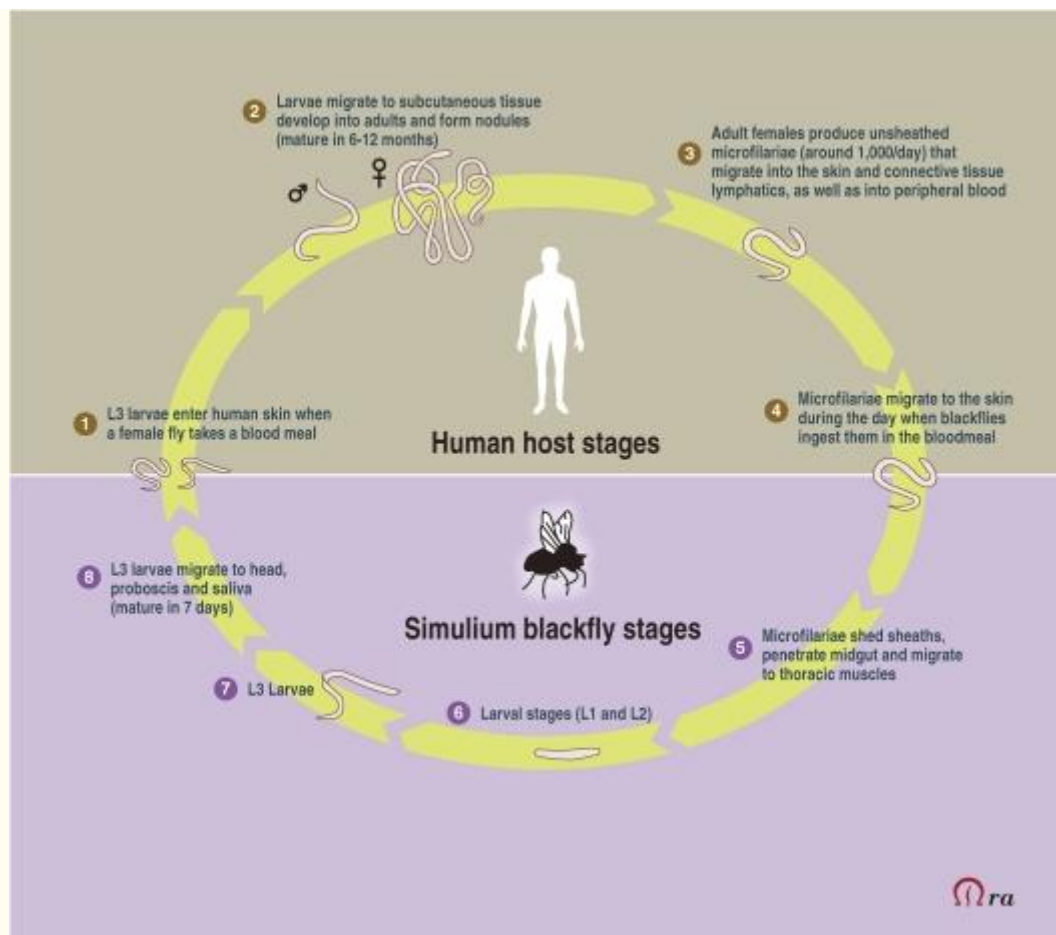
Mitte der 1970er Jahre mobilisierte sich die Weltgemeinschaft, um die großen Probleme der vernachlässigten Tropenkrankheiten anzugehen. Nach der Gründung der OCP im Jahr 1974 wurde 1975 das UN-Sonderprogramm für Forschung und Ausbildung im Bereich der Tropenkrankheiten (TDR) ins Leben gerufen.²⁰⁾ Onchozerkose, eine der beiden Filarieninfektionen unter den acht Zielkrankheiten des TDR, war damals ein großes Problem der öffentlichen Gesundheit, von dem 20-40 Millionen Menschen in endemischen Gebieten betroffen waren. Genau zu dieser Zeit identifizierte ein spezialisiertes neues Anthelminthika-Screeningmodell für Mäuse in den Forschungslabors von Merck die Avermectine in den vom Kitasato-Institut eingesandten mikrobiellen Proben, von denen Ivermectin das erfolgreichste Derivat werden sollte.

Damals gab es keine sicheren und akzeptablen Medikamente zur Behandlung der Onchozerkose, die Afrika seit Jahrhunderten geplagt hatte, was zur Gründung der OCP und ihrer Ausrichtung auf die Vektorkontrolle führte. TDR stellte schnell fest, dass trotz der Tatsache, dass viele Pharmaunternehmen wie Bayer, Hoffman-LaRoche, CIBA-Geigy und Rhône-Poulenc ein Routingscreening nach filariziden Verbindungen durchführten, kein Unternehmen an der Entwicklung geeigneter Medikamente gegen Onchozerkose interessiert war, da es offensichtlich keinen kommerziellen Markt gab. Schlimmer noch, *Onchocerca*-Arten entwickeln sich in Nagetieren nicht bis zur Geschlechtsreife, so dass es unmöglich ist, Wirkstoffe in einem Tiermodell gegen den Zielorganismus zu testen.²¹⁾ Es war nachgewiesen worden, dass *O. volvulus* Schimpansen (*Pan troglodites*) infizieren konnte, aber es wurde als unethisch erachtet, diese Tiere für die notwendigen groß angelegten Forschungsarbeiten zu verwenden, obwohl einige Tests mit Wirkstoffen durchgeführt wurden.^{22,23)} Daher entschied sich das OCP, die Larvenbekämpfung aus der Luft mit Hubschraubern und kleinen Starrflüglern durchzuführen. Es handelte sich um ein sehr "vertikales" Programm, das hauptsächlich über die Weltbank und andere UN-Organisationen koordiniert wurde, wobei Verträge in Höhe von mehreren Millionen Dollar an ein in den USA ansässiges Hubschrauberunternehmen und an ein amerikanisches Chemieunternehmen für die Insektizide vergeben wurden.

Hinsichtlich des Forschungsbedarfs hatte die TDR sechs spezifische Bereiche ermittelt, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften, wobei die Entdeckung wirksamer und sicherer Chemotherapeutika als höchste Priorität angesehen wurde. 1975 gab es nur zwei Medikamente zur Behandlung der Onchozerkose: Diethylcarbamazin (DEC) und Suramin. Die Anwendung beider war höchst unbefriedigend. DEC, von dem bekannt war, dass es Mikrofilarien abtötet, verursachte beim menschlichen Wirt heftige und sogar gefährliche Überempfindlichkeitsreaktionen. Suramin, das 50 Jahre zuvor für die Behandlung der Schlafkrankheit entwickelt worden war, war das einzige Medikament, das für die Abtötung erwachsener Würmer in Frage kam, war jedoch hochgiftig und verursachte häufig schwere und gelegentlich tödliche Reaktionen. Außerdem erforderte die parasitologische Heilung von Patienten mit DEC und Suramin eine langwierige und teure Behandlung unter ärztlicher Aufsicht. Daher beschloss die wissenschaftliche Arbeitsgruppe des TDR, die sich aus führenden unabhängigen Wissenschaftlern auf diesem Gebiet aus der ganzen Welt, einschließlich der Industrie, zusammensetzte, dass ein neues und ungiftiges Makrofilarizid (zur Abtötung erwachsener Würmer) Priorität haben sollte, wobei ein Makrofilarizid einem Mikrofilarizid (das auf unreife Würmer abzielt) deutlich vorzuziehen war.²⁴⁾

Auf der ersten Sitzung des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses Filariose des TDR im Jahr 1976 wurde berichtet, dass die Mitarbeiter des Programms 16 große Pharmaunternehmen besucht hatten, aber keines gefunden hatten, das aktiv an der Onchozerkose arbeitete. Auch gab es kein validiertes Modell für das Screening. Der Ausschuss war sich einig, dass die hohen Kosten für die Unterhaltung von Screening-Einrichtungen für Arzneimittel gegen Tropenkrankheiten ein erhebliches Hindernis für die Beteiligung der Industrie darstellten.²⁵⁾ Der TDR setzte sich dafür ein, diese Situation zu ändern und die Industrie in die Suche nach einem neuen Medikament einzubeziehen. Leider können sich *O. volvulus*-Parasiten nur im Menschen und in einigen wenigen Primaten voll entwickeln. Glücklicherweise ist der engste Verwandte des menschlichen Parasiten *O. ochengi*, der bei Rindern vorkommt, auf Afrika beschränkt und wird ebenfalls durch denselben Vektor übertragen. Das Rindermodell *O. ochengi* ermöglichte daher experimentelle Studien im Feld und im Labor, die beim Menschen nicht möglich waren, und führte zu

detaillierten Kenntnissen über den Lebenszyklus des Parasiten (Abb. (Abb.3).3). Ab 1977 leistete TDR technische und finanzielle Unterstützung für die Einrichtung eines umfassenden Screening-Systems für Onchocercal-Filarizide. Im Rahmen des Programms wurden fünf akademische und private Forschungseinrichtungen ermittelt, die über technische Kapazitäten und Einrichtungen für Primär- und Sekundärscreenings verfügten: die University of Georgia (USA), die Universität Gießen (Deutschland), die Wellcome Foundation (Vereinigtes Königreich), die London School of Hygiene and Tropical Medicine (Vereinigtes Königreich) und die University of Tokyo (Japan). TDR stellte diesen Einrichtungen des öffentlichen Sektors rund 2,25 Millionen US-Dollar für das primäre und sekundäre Screening von Wirkstoffen zur Verfügung und drängte gleichzeitig pharmazeutische Unternehmen, Wirkstoffe für Tests zu spenden, wobei ihnen volle Vertraulichkeit zugesichert wurde. Darüber hinaus führte TDR ein einzigartiges Tertiärscreening mit Rindern für Verbindungen ein, die in einem Sekundärscreening positive Ergebnisse zeigten. Das an der James Cook University in Nord-Queensland, Australien, durchgeführte Screening, das fast 435.000 US-Dollar kostete, war der beste Indikator für die Wirkung einer Substanz beim Menschen. Etwa 10.000 Verbindungen, von denen viele von führenden pharmazeutischen Unternehmen als kodierte Proben zur Verfügung gestellt wurden, durchliefen das Screening-Netzwerk, darunter auch mehrere von Merck.²⁶⁾



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 3.

Lebenszyklus von *Onchocerca volvulus*.

In Wirklichkeit begann die Rolle von Ivermectin in der Humanmedizin im April 1978 innerhalb der Firma Merck, mehrere Jahre bevor das Medikament auf dem Markt für Tiergesundheit auftauchte. Die hochwirksame Bioaktivität einer Fermentationsbrühe eines vom Kitasato-Institut in Tokio isolierten Organismus, die 1974 an die Forschungslaboratorien von Merck geschickt worden war, wurde erstmals 1975 festgestellt. Die aktiven Verbindungen wurden von dem internationalen, multidisziplinären Team als Avermectine identifiziert, wobei das später verfeinerte Ivermectin-Derivat als optimale Verbindung für die Entwicklung bestimmt wurde. Merck-Wissenschaftler unter der Leitung von Dr. William Campbell stellten fest, dass das Medikament gegen eine breite Palette von Parasiten bei Nutz- und Haustieren wirksam war.¹⁰⁾ Die Weitsicht einer Merck-Forscherin, Frau L.S. Blair, führte zu der Entdeckung, dass das Medikament

gegen die in der Haut lebenden Mikrofilarien von *Onchocerca cervicalis* bei Pferden wirksam war. Da diese Mikrofilarien keine klinische Krankheit verursachten, war diese Entdeckung von geringer kommerzieller Bedeutung. *O. cervicalis* gehört jedoch zur gleichen Gattung wie *O. volvulus*, und nach der Lektüre der Versuchsberichte vermutete Dr. Campbell, dass es sinnvoll sein könnte, die Wirkung gegen letztere zu testen. Im Juli 1978 schickte er Ivermectin (als codierte Probe) zusammen mit den Ergebnissen des Pferdeversuchs an das von der TDR unterstützte tertiäre Rinderscreening in Australien. Die Ergebnisse, die im November 1978 vorlagen, zeigten, dass Ivermectin "hochwirksam bei der Verhinderung von Patentinfektionen mit *O. gibsoni* und *O. gutturosa*" war. Dies bestärkte Campbell in seiner Überzeugung, dass Ivermectin auch gegen Onchozerkose beim Menschen wirksam sein würde. Folglich schlug er im Dezember dem Research Management Council der Merck Laboratories vor, dass "ein Avermectin das erste Mittel zur Verhinderung der mit Onchozerkose verbundenen Erblindung werden könnte" und dass "Gespräche mit Vertretern der WHO geführt werden sollten, um den aus medizinischer, politischer und kommerzieller Sicht am besten geeigneten Ansatz zur Lösung des Problems zu bestimmen".^{27,28)} Die Unternehmensleitung billigte das Vorgehen von Campbell, und Dr. Roy Vagelos, der damalige Leiter der Forschungslaboratorien, genehmigte die Finanzierung von Forschungsarbeiten zur Untersuchung des möglichen Einsatzes von Ivermectin bei Menschen.

Die Reaktionen der TDR auf die ersten Daten über Ivermectin waren eher verhalten, zumal man auf der Suche nach einem Makrofilarizid war und Ivermectin nur geringe Auswirkungen auf erwachsene Würmer zu haben schien. Ende 1979 besuchte ein TDR-Beamter Merck, und obwohl das Treffen dazu führte, dass TDR einen technischen Beitrag zur Ivermectin-Forschung von Merck leistete, kam es zu keiner Diskussion über eine Zusammenarbeit bei der Entwicklung von Ivermectin zur Behandlung der Onchozerkose beim Menschen.

Zum Glück für alle beschloss Merck im Januar 1980, eigenständig Phase-I-Studien (zur Sicherheit) durchzuführen. Klinische Versuche mit Ivermectin begannen 1981 mit einer Phase-I-Studie an 32 Patienten im Senegal, gefolgt von einer weiteren Studie in Paris mit 20 westafrikanischen Einwanderern. Diese Studien wurden von Merck unabhängig organisiert und finanziert, wobei ein Mitarbeiter, Dr. Mohamed Aziz, zuvor bei der WHO tätig, die treibende Kraft dahinter war. Dr. Aziz begann die Studie im Senegal unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit. Er begann mit einer sehr niedrigen Dosis von 5 µg/kg und stellte fest, dass eine einzige Ivermectin-Dosis von 30 µg/kg die Zahl der Mikrofilarien auf der Haut erheblich reduzierte. Außerdem wurde festgestellt, dass die Wirkung mindestens 6 Monate lang anhielt, wobei keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. Die anschließende Pariser Studie bestätigte diese Ergebnisse und zeigte, dass Dosen bis zu 200 µg/kg gut verträglich waren.^{29,30)}

Als Beamte von Merck 1982 TDR und OCP besuchten, um die Ergebnisse der Phase-I-Studien zu präsentieren, erkannten beide Seiten das immense Potenzial, und die Zusammenarbeit begann ernsthaft.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Zusammenarbeit zwischen diesen wichtigen Partnern in einem komplexen Umfeld begann, das von gegenseitiger Vorsicht, Misstrauen und der gemeinsamen Hoffnung geprägt war, dass sich Ivermectin tatsächlich als wirksame Behandlung für Onchozerkose erweisen würde. Erschwerend kam hinzu, dass Merck Ivermectin als ein potenziell kommerzielles Produkt für die Behandlung einzelner Patienten betrachtete und ständig nach einer Rendite für seine Investition strebte. Im Gegensatz dazu betrachtete TDR zusammen mit OCP das Medikament als ein neues Instrument auf Gemeindeebene, das möglicherweise die Übertragung der Parasiten unterbrechen und damit zur Verringerung der Prävalenz der Krankheit in endemischen Gemeinden beitragen könnte. TDR und OCP sahen daher in gemeindebasierten Versuchen unter Feldbedingungen einen wesentlichen Schritt auf dem Weg zu Massenbehandlungsprogrammen, im Gegensatz zu der von dem kommerziellen Partner favorisierten individuellen Behandlung in Krankenhäusern. Die ständigen Verhandlungen über die Kosten des Medikaments führten schließlich dazu, dass Merck sich im Juli 1985 verpflichtete, das Medikament in ausreichender Menge und zum niedrigsten Preis, der mit den Interessen des Unternehmens vereinbar war, zu liefern, und später bestätigte, dass es "... Regierungen und Patienten für die Behandlung von Onchozerkose kostenlos zur Verfügung gestellt" würde.³¹⁾

Was die offizielle Zulassung von Ivermectin für die Anwendung beim Menschen betrifft, so hat Merck, das sich auf den Ansatz des einzelnen Patienten konzentrierte, im Alleingang vorgegangen und 1987 bei den

französischen Gesundheitsbehörden einen Antrag eingereicht, der sich ausschließlich auf die Studien der ersten 1 206 Onchozerkose-Patienten stützte, in der Erwartung, noch im selben Jahr die Zulassung zu erhalten, was dann auch geschah.^{24,32)} In seinem Antrag gab Merck einen Preis von 3 \$ pro Tablette an, was bedeutet, dass eine Behandlungsdosis 6 \$ kosten würde, was für die Bedürftigsten weit über dem erschwinglichen Betrag liegt.

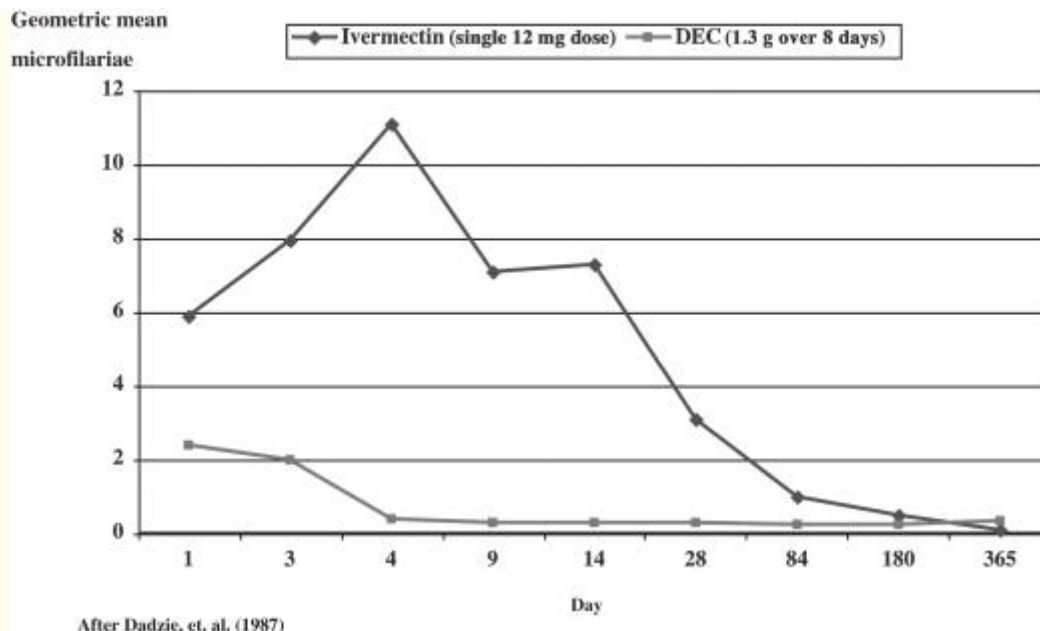
Vor der Zulassung verstärkte sich das Engagement von TDR und OCP erheblich, da sie Feldversuche organisierten, darunter auch extrem teure, groß angelegte Versuche zur Wirksamkeit von Ivermectin in kommunalen Behandlungsprogrammen, und sich unermüdlich dafür einsetzten, dass die Behandlungskosten auf ein akzeptables Niveau gesenkt wurden. Während der Versuche zur Erprobung der Wirksamkeit des Medikaments in der Praxis (Phase-II-Versuche ab 1983) finanzierte Merck weiterhin einen Großteil der Arbeit, mit zusätzlicher finanzieller Unterstützung durch OCP und TDR. Glücklicherweise erleichterte das bestehende internationale Netzwerk von TDR Merck die Entwicklung tragfähiger Beziehungen zu Forschern und Institutionen, um Aktivitäten in Afrika und Südamerika durchzuführen. TDR war auch in der Lage, Einfluss auf die Gestaltung von Studienprotokollen zu nehmen und die angewandte Forschung zur Onchozerkose-Behandlung in einem seiner spezialisierten Zentren, dem Onchocerciasis Chemotherapy Research Centre (OCRC) in Tamale, Ghana, zu unterstützen. Dort hatte Dr. Kwable Awadzi eine Methode zur Quantifizierung klinischer Reaktionen auf Mikrofilarizide unter Verwendung eines Bewertungssystems für häufig beobachtete Reaktionen entwickelt.³³⁾ Dadurch war es möglich, den Grad der systemischen Reaktionen für alle Präparate anhand eines gemeinsamen Maßstabs zu vergleichen, was schließlich das Versprechen von Ivermectin als sicheres und hochwirksames Mikrofilarizid bestätigte.

Zwischen 1987 und 1989 wurden dreizehn Versuche auf Gemeindeebene (Phase IV) durchgeführt, bei denen über 120.000 Einzeldosen Ivermectin verabreicht wurden. Von den 13 kommunalen Versuchen finanzierte die TDR fünf in Liberia, Kamerun, Malawi, Guatemala und Nigeria und gab insgesamt 2,35 Millionen US-Dollar aus. In diesem Zeitraum wendete TDR zwischen 25 und 35 % seines jährlichen Gesamtbudgets für alle Filariose-Arbeiten für Ivermectin auf. OCP finanzierte die acht anderen Studien in Ghana, Mali, Togo, Benin, Elfenbeinküste, Guinea, Burkina Faso und Senegal. Als privatwirtschaftliches Unternehmen ist der finanzielle Beitrag von Merck zur Entwicklung von Ivermectin für den menschlichen Gebrauch zwar erheblich, aber nicht bekannt.

[Gehen Sie zu:](#)

Vorteile von Ivermectin bei der Behandlung von Onchozerkose

Ivermectin erwies sich als geradezu prädestiniert für die Bekämpfung der Onchozerkose, die zwei Hauptmanifestationen aufweist: Hautschäden durch Mikrofilarien in der Haut und Augenschäden durch Mikrofilarien im Auge. Bis zum Aufkommen von Ivermectin war DEC trotz seiner Nachteile das Mittel der Wahl, das traditionell zur Behandlung von Patienten mit Onchozerkose eingesetzt wurde. DEC wirkt schnell, um die Mikrofilarien aus der vorderen Augenkammer zu entfernen, und hält das Auge für ein Jahr oder länger frei. Die rasche Beseitigung der Mikrofilarien führt jedoch häufig zu einer Schädigung des Auges infolge einer übertriebenen Entzündungsreaktion. Umgekehrt hat sich gezeigt, dass Ivermectin bei der Behandlung zu einem leichten Anstieg der Mikrofilarien im Auge führt, gefolgt von einem allmählichen Rückgang, der innerhalb von sechs Monaten nahezu Null erreicht, ähnlich wie bei DEC (Abb. (Abb.4).⁴). Am wichtigsten ist, dass keine oder nur geringe Folgeschäden am Auge auftreten. Im Gegensatz zu DEC wird angenommen, dass die große Molekülgröße von Ivermectin, einem makrozyklischen Lacton, verhindert, dass es die Blut-Wasser-Schranke überwindet, so dass es nicht in die Vorderkammer gelangt und direkt auf die Mikrofilarien einwirkt.³⁴⁾ Dies macht Ivermectin zu einer idealen Behandlung für Patienten mit Augenbeteiligung.

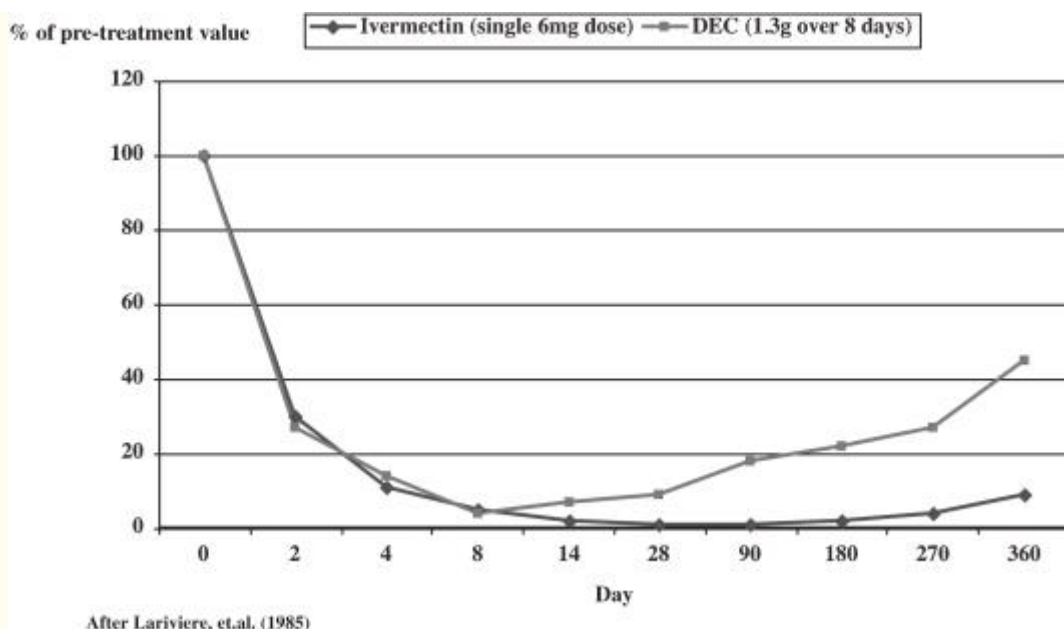


[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 4.

Wirkung von Ivermectin und Diethylcarbamazin (DEC) auf Mikrofilarien in der vorderen Augenkammer.

Auch die Bewertung der Auswirkungen von DEC und Ivermectin auf die dermalen Mikrofilarien bestätigte, dass beide innerhalb von zwei Tagen nach der Behandlung eine fast vollständige Beseitigung bewirken und die Belastung innerhalb von acht Tagen praktisch auf Null reduzieren. Obwohl beide Medikamente eine langfristige Unterdrückung des Wiederauftretens von Mikrofilarien bewirken, ist Ivermectin jedoch überlegen, da es praktisch alle Mikrofilarien eliminiert und diesen Zustand für etwa 90 Tage aufrechterhält, während die Wirkung von DEC nach etwas mehr als einer Woche nachlässt (Abb. (Abb.5).5). Daher ist Ivermectin auch eine ideale Behandlung für die Dermis.³⁵⁾ Ivermectin ist nicht nur perfekt auf die Onchozerkose zugeschnitten, sondern hat sich auch zu einem "Wundermittel" für andere Krankheiten entwickelt.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

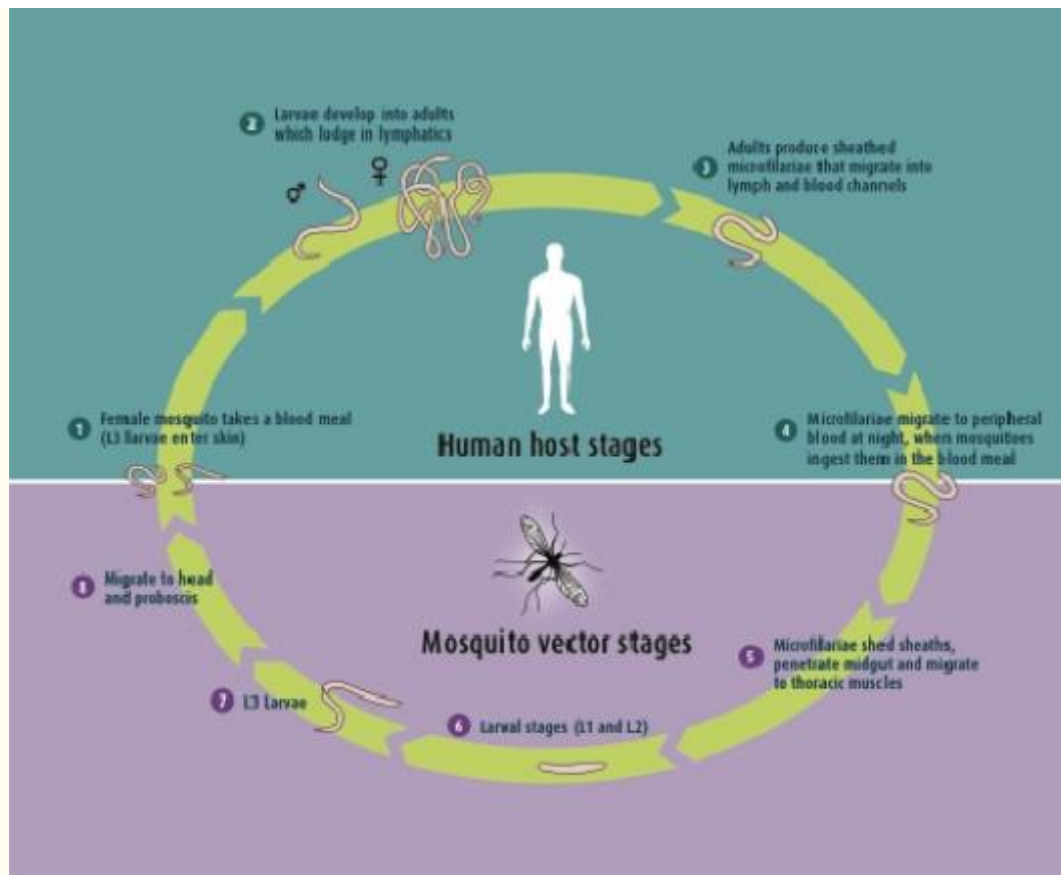
Abbildung 5.

Wirkung von Ivermectin und Diethylcarbamazin (DEC) auf Mikrofilarien in der Haut.

[Gehen Sie zu:](#)

Wirksamkeit gegen andere Filarienkrankheiten

Die Lymphatische Filariose, auch bekannt als Elephantiasis, ist eine weitere verheerende, stark schwächende Krankheit, die über 1 Milliarde Menschen in mehr als 80 Ländern bedroht. Über 120 Millionen Menschen sind infiziert, von denen 40 Millionen schwer behindert und entstellt sind. Die Krankheit entsteht durch eine Infektion mit Filarien, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* oder *B. timori*. Die Parasiten werden durch den Stich einer infizierten Mücke auf den Menschen übertragen und entwickeln sich in den Lymphgefäßen zu erwachsenen Würmern, die schwere Schäden und Schwellungen (Lymphödeme) verursachen (Abb. (Abb.6).6). Die erwachsenen Würmer sind für die wichtigsten Krankheitsmanifestationen verantwortlich, wobei die äußerlich sichtbarsten Formen schmerzhafte, entstellende Schwellungen der Beine und der Genitalorgane sind (Abb. (Abb.7).7). Das psychologische und soziale Stigma, das mit dieser Krankheit verbunden ist, ist immens, ebenso wie die wirtschaftlichen und produktiven Verluste, die sie verursacht.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 6.

Lebenszyklus von *Wuchereria bancrofti*.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 7.

Ghana: ein alter Mann, der mit Onchozerkose und lymphatischer Filariose koinfiziert ist. Er ist sehbehindert, hat ein Wurmknötchen am rechten Bein und Leopardenhaut am linken Bein. Außerdem weist er eine Elefantiasis am linken Bein und eine große Hydrozele auf. Kreditlinie: WHO/TDR/Crump.

Bei der Verwendung von Ivermectin zur Behandlung der lymphatischen Filariose übernahm wiederum Merck die anfängliche Führung, wobei TDR an der Organisation, Ausweitung und Vertiefung der Forschung und der klinischen Versuche beteiligt war. Mitte der 1980er Jahre, lange bevor Ivermectin zur Behandlung der Onchozerkose für den Menschen zugelassen wurde, führte Merck ebenfalls Versuche mit Ivermectin durch, um dessen Wirkung gegen die lymphatische Filariose zu messen und die optimale Behandlungsdosis zu finden.³⁶⁾ In der Zwischenzeit führte TDR multizentrische Feldversuche in Brasilien, China, Haiti, Indien, Indonesien, Malaysia, Papua-Neuguinea, Sri Lanka und Tahiti durch, um Ivermectin, das bestehende Behandlungsmittel DEC und Kombinationen aus beiden zu testen. Die Ergebnisse zeigten, dass Ivermectin in einer Einzeldosis und DEC in einer Einzeldosis genauso gut wirken wie beide. Die Kombination erwies sich sogar bei niedriger Dosierung als noch wirksamer, da sie die Mikrofilariendichte nach einem Jahr um 99 % und nach zwei Jahren um 96 % verringerte.^{20,37-39)} DEC erwies sich auch als wirksam bei der Abtötung erwachsener Parasiten.

Trotz dieser Erkenntnisse blieb Ivermectin mehrere Jahre lang für die Behandlung der lymphatischen Filariose nicht zugelassen. Erst 1998 erfolgte die Zulassung durch die französischen Behörden. Einige

Jahre zuvor hatte sich ein anderes Medikament, Albendazol, das von SmithKlineBeecham (jetzt GlaxoSmithKline - GSK) hergestellt wird, ebenfalls als wirksam bei der Abtötung sowohl unreifer als auch erwachsener Würmer erwiesen. Feldversuche hatten in der Tat bestätigt, dass einmal jährlich verabreichte Kombinationen von Albendazol plus DEC oder Ivermectin zu 99 % wirksam waren, um das Blut mindestens ein Jahr lang nach der Behandlung von Mikrofilarien zu befreien. Das vorrangige Ziel der Behandlung betroffener Gemeinden wurde somit die Eliminierung der Mikrofilarien aus dem Blut infizierter Personen, um die Übertragung der Infektion zu unterbrechen. Damit eröffnete sich die Aussicht auf eine tatsächliche Eliminierung der Krankheit, was dank der Bereitschaft von GSK, Albendazol zu spenden, auch tatsächlich möglich wurde. Nach Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung stuft die WHO 1997 die lymphatische Filariose als eine von sechs "ausrottbaren" oder "potenziell ausrottbaren" Infektionskrankheiten ein und forderte die Mitgliedstaaten auf, Maßnahmen zur Beseitigung der lymphatischen Filariose als Problem der öffentlichen Gesundheit einzuleiten.⁴⁰⁾ Ende 1998, nach der Zulassung des Medikaments für die lymphatische Filariose, weitete Merck sein Ivermectin-Spendenprogramm auf die lymphatische Filariose in Gebieten aus, in denen sie gemeinsam mit der Onchozerkose auftritt. Daraufhin startete die WHO 1999/2000 das Globale Programm zur Eliminierung der lymphatischen Filariose (GPELF).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vision von Ivermectin als potenzielles Medikament gegen Onchozerkose beim Menschen vom Forschungsteam von Merck ausging. TDR erleichterte die Verwirklichung dieser Vision durch seine anfängliche Erkenntnis, dass ein wirksames Instrument zur Identifizierung potenzieller Onchocerca-Filarizide fehlte, durch sein proaktives Engagement bei Pharmaunternehmen, durch die Schaffung und Finanzierung von Tiermodellen und Screening-Systemen sowie durch die Mobilisierung und Einbindung seines internationalen Netzwerks von Forschern und Institutionen. Die einzigartige Stellung von TDR als internationales Gremium mit einem Mandat zur Koordinierung von Forschungsarbeiten und zur Bereitstellung von Finanzmitteln auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten erleichterte und ermöglichte es, dass der Wirkstoff von Merck in Afrika und anderswo eingesetzt werden konnte, so dass die Weitsicht der Wissenschaftler von Merck und die enormen Ressourcen, die das Unternehmen eingesetzt hat, zu einem unermesslichen Nutzen für die öffentliche Gesundheit führten.

[Gehen Sie zu:](#)

Wirkungsweise

Ursprünglich glaubten die Forscher, die an der Entwicklung von Ivermectin arbeiteten, dass es Neurotransmitter blockiert, indem es auf GABA-gesteuerte Cl-Kanäle einwirkt⁻ und eine starke Störung an GABA-Rezeptoren bei Wirbellosen und Säugetieren aufweist. GABA gilt als der primäre hemmende Neurotransmitter im somatischen neuromuskulären System von Fadenwürmern. Später entdeckten sie, dass es tatsächlich die Glutamat-gesteuerten Cl-Kanäle (GUCI⁻) sind, auf die Ivermectin und verwandte Medikamente wirken. Diese Entdeckung eröffnete ein völlig neues Spektrum an Möglichkeiten, da diese Kanäle, obwohl sie bei Fadenwürmern und Insekten eine grundlegende Rolle spielen, bei Wirbeltieren nicht zugänglich sind.⁴¹⁻⁴³⁾ Während Ivermectin bei Fadenwürmern die Körperwand und den Rachenmuskel lähmt, hat es bei Säugetieren keine derartige Wirkung, da es nicht über die Blut-Hirn-Schranke in das Zentralnervensystem von Säugetieren gelangen kann, wo sich die GABA-Rezeptoren befinden. Lange Zeit glaubte man, dass Ivermectin bei Kindern unter fünf Jahren oder mit einem Gewicht von weniger als 5 kg kontraindiziert sei, da man Neurotoxizität befürchtete, da das Medikament möglicherweise die noch nicht voll entwickelte Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass dies wahrscheinlich nicht der Fall ist.⁴⁴⁾

Im menschlichen Körper übt Ivermectin eine eigentümliche und einzigartige Wirkung aus, die nach wie vor nur unzureichend verstanden wird. Die Immunreaktion auf eine Filarieninfektion ist komplex und umfasst Systeme vom Th2-Typ, die sich gegen infektiöse L3-Larven und Mikrofilarien richten, während eine Kombination von Th1- und Th2-Signalwegen an der Abwehr erwachsener Würmer beteiligt ist. Es wird vermutet, dass weibliche erwachsene Würmer in der Lage sind, das immunregulatorische Umfeld zu manipulieren, möglicherweise *über die* Konzentration von Interleukin 10 (IL-10), um das Überleben ihrer mikrofilarienhaltigen Nachkommen zu sichern.⁴⁵⁾ Die Behandlung mit Ivermectin bei einer Infektion mit

Onchocercal-Filarien bewirkt das Verschwinden der Mikrofilarien aus den peripheren Hautlymphgefäßen. Dies geschieht relativ schnell und mit lang anhaltender Wirkung, wobei gleichzeitig die erwachsenen weiblichen Würmer an der Freisetzung weiterer Mikrofilarien gehindert werden.⁴⁶⁾ Die Belastung der Haut mit Mikrofilarien wird im Allgemeinen innerhalb von zwei Tagen um 78 % und zwei Wochen nach der Behandlung um etwa 98 % verringert. Sie bleibt etwa 12 Monate lang auf einem extrem niedrigen Niveau, wobei 70 % der weiblichen Würmer 3-4 Monate nach der Behandlung langsam wieder Mikrofilarien produzieren, allerdings nur noch 35 % der ursprünglichen Produktion, was irreversibel ist.⁴⁷⁾ Eine regelmäßige Behandlung verringert folglich die Inzidenz der Infektion, unterbricht die Übertragung und verringert Morbidität und Behinderung. Der eigentliche Mechanismus, über den Ivermectin seine Wirkung auf Onchocercal-Mikrofilarien ausübt, ist jedoch nach wie vor unklar.⁴⁸⁾ Durch die Bindung an GUCI⁻ unterbricht Ivermectin die Neurotransmission, die über diese Kanäle in den Fadenwürmern reguliert wird. In Kulturen hat das Medikament jedoch kaum direkte Auswirkungen auf Mikrofilarien, wenn es in pharmakologisch relevanten Konzentrationen verabreicht wird. Man geht jetzt davon aus, dass das Medikament tatsächlich das grundlegende Gleichgewicht zwischen Wirt und Parasit stört. Die Halbwertszeit von Ivermectin beim Menschen beträgt 12-36 Stunden, während die Metaboliten bis zu drei Tage lang bestehen bleiben können. Da die niedrigsten Konzentrationen von Mikrofilarien auf der Haut erst weit nach diesem Zeitraum auftreten, deutet dies darauf hin, dass nicht alle von Ivermectin betroffenen Mikrofilarien in den ersten Tagen abgetötet werden. Hinzu kommen Berichte, wonach Mikrofilarien nach Verabreichung des Medikaments in tiefere Hautschichten, subkutanes Fett, Bindegewebe und Lymphknoten wandern.⁴⁹⁾ Die vorherrschende Lehrmeinung geht davon aus, dass Ivermectin die Fähigkeit der Mikrofilarien, sich dem menschlichen Immunsystem zu entziehen, beeinträchtigt, so dass die eigene Immunreaktion des Wirts die unreifen Würmer überwältigen und somit abtöten kann.⁵⁰⁾ Kürzlich veröffentlichte Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die GUCI-Aktivität ausschließlich in der Muskulatur exprimiert wird, die das exkretorisch-sekretorische Vesikel (ES) der Mikrofilarien umgibt, was darauf hindeutet, dass jede Verbindung, die aus dem ES-Vesikel stammt, durch die Aktivität reguliert wird. Die Zugabe von Ivermectin verringert deutlich die Menge eines Proteins (von dem angenommen wird, dass es dem Parasiten hilft, sich dem Immunsystem des Wirts zu entziehen), das aus dem ES in Mikrofilarien freigesetzt wird.⁵¹⁾ Es gibt immer mehr Belege für die Theorie, dass die rasche Beseitigung der Mikrofilarien nach einer Ivermectin-Behandlung nicht auf die direkte Wirkung des Medikaments zurückzuführen ist, sondern auf die Unterdrückung der Fähigkeit des Parasiten, Proteine abzusondern, die es ihm ermöglichen, sich der natürlichen Immunabwehr des Wirts zu entziehen.

Tiermodelle haben schlüssig gezeigt, dass Th2-Reaktionen eine schützende Immunität sowohl gegen infektiöse L3-Larven als auch gegen das Mikrofilarienstadium aufbauen, dass die Parasiten jedoch im Allgemeinen in der Lage sind, diese Reaktionen zu umgehen. Dies deutet darauf hin, dass die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs möglich sein könnte, sobald ein umfassenderes Verständnis des Prozesses erreicht ist.⁵²⁾ Dieser Überblick könnte dazu beitragen, das Fehlen oder die vergleichsweise langsame Entwicklung einer Medikamentenresistenz der Parasiten bei Personen zu erklären, von denen viele über 20 Jahre lang regelmäßig mit Ivermectin behandelt wurden.

[Gehen Sie zu:](#)

Medikamentenresistenz

Schon bald nach der breiten Anwendung von Ivermectin in der Tiermedizin traten Resistenzen auf, zunächst bei kleinen Wiederkäuern, aber auch in größerem Umfang bei Rinderparasiten, insbesondere bei *Cooperia* spp.⁵³⁾ Es ist bekannt, dass bei frei lebenden *Caenorhabditis elegans* eine hochgradige Resistenz gegen Ivermectin auftritt.⁵⁴⁾ Glücklicherweise gibt es trotz 30 Jahren ständiger weltweiter Anwendung keine Berichte über eine Resistenz bei Herzwürmern bei Hunden oder Strongyloides-Parasiten bei Pferden. Noch wichtiger ist, dass trotz einer 22 Jahre andauernden Monotherapie beim Menschen bisher keine überzeugenden Beweise für eine Resistenz bei *Onchocerca volvulus* gefunden wurden, obwohl es Anzeichen dafür gibt, dass sich eine Resistenz zu entwickeln beginnt und dass resistente Parasiten selektiert werden.^{55,56)}

[Gehen Sie zu:](#)

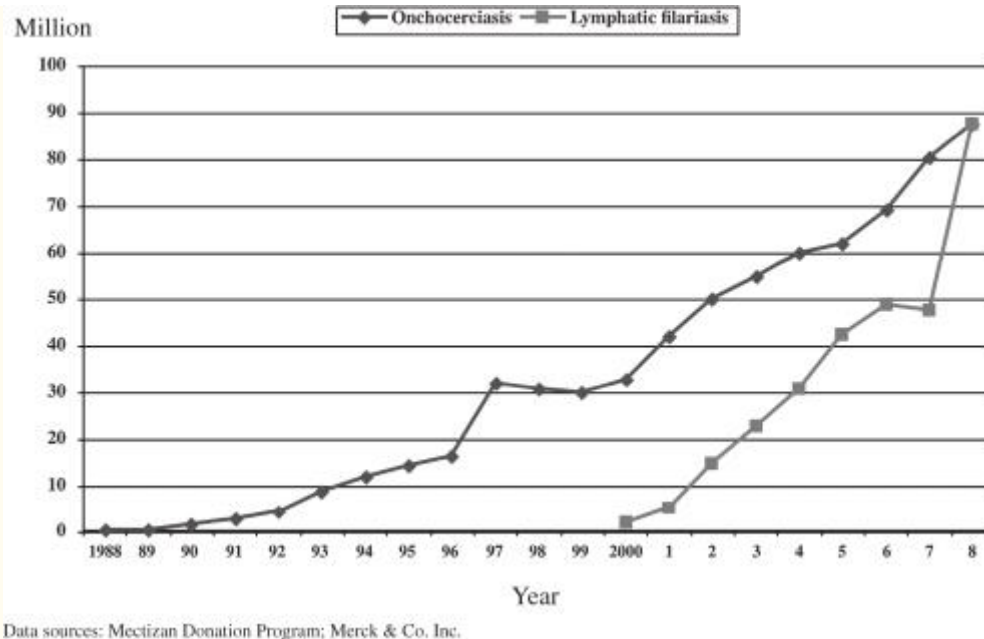
Ivermectin hat sich in der Anwendung beim Menschen immer wieder als erstaunlich sicher erwiesen. Es ist ein so sicheres Medikament mit minimalen Nebenwirkungen, dass es von nichtmedizinischem Personal und sogar von Analphabeten in abgelegenen ländlichen Gemeinden verabreicht werden kann, vorausgesetzt, sie haben eine sehr grundlegende, angemessene Schulung erhalten. Diese Tatsache hat zu den unübertroffenen positiven Auswirkungen des Medikaments auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Menschen in der ganzen Welt beigetragen, insbesondere im Hinblick auf die Kampagne zur Bekämpfung der Onchozerkose.⁵⁷⁾

Heute wird Ivermectin weltweit in zunehmendem Maße zur Bekämpfung anderer Krankheiten beim Menschen eingesetzt, wie z. B. Strongyloidiasis (mit der sich jährlich etwa 35 Millionen Menschen infizieren), Krätze (mit 300 Millionen Fällen pro Jahr), Pediculose, Gnathostomiasis und Myiasis - und es werden immer wieder neue und vielversprechende Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten für Ivermectin und andere Avermectin-Derivate entdeckt.⁵⁸⁾ Dazu gehört auch die Wirkung gegen eine andere vernachlässigte Tropenkrankheit, die Leishmaniose.^{59,60)} Von vielleicht noch größerer Bedeutung ist der Nachweis, dass der Einsatz von Ivermectin sowohl direkte als auch indirekte positive Auswirkungen auf die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung hat. Studien über eine Langzeitbehandlung mit Ivermectin zur Bekämpfung der Onchozerkose haben gezeigt, dass der Einsatz des Medikaments zusätzlich mit einer signifikanten Verringerung der Prävalenz von Infektionen mit bodenübertragenen Helminthenparasiten (einschließlich *Ascaris*, *Trichuris* und Hakenwurm) einhergeht, die alle oder zumindest die meisten als Hauptursache für die Morbidität aufgrund schlechter Ernährung und schlechten Wachstums bei Kindern gelten.⁶¹⁾ Es ist auch bekannt, dass die Prävalenz von Kopfläusen bei Kindern, die Ivermectin-Tabletten einnehmen, deutlich zurückgeht⁶²⁾ und dass die Krätze in Bevölkerungsgruppen, die das Medikament regelmäßig einnehmen, deutlich zurückgeht.⁶³⁾ Vor allem für die arme Landbevölkerung hat sich Ivermectin als das Medikament der Wahl erwiesen. In vielen unterprivilegierten Gemeinden in den Tropen sind Darmwürmer und parasitäre Hautkrankheiten weit verbreitet und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Sie treten in der Regel nebeneinander auf, wobei viele Menschen sowohl mit Ekto- als auch mit Endoparasiten infiziert sind.^{64,65)} Eine Massenbehandlung von polyparasitären Populationen gilt als das beste Mittel zur Kontrolle, und Ivermectin ist das ideale Medikament für solche Maßnahmen. Eine kürzlich in Brasilien durchgeführte Studie, bei der lokal hergestelltes Ivermectin verwendet wurde, untersuchte die Auswirkungen auf innere Helminthen und parasitäre Hautkrankheiten. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass "eine Massenbehandlung mit Ivermectin ein wirksames und sicheres Mittel zur Verringerung der Prävalenz der meisten parasitären Krankheiten war, die in einer armen Gemeinde im Nordosten Brasiliens verbreitet sind. Die Wirkung der Behandlung hielt über einen längeren Zeitraum an". Diese Studie war auch der erste veröffentlichte Bericht über eine humanmedizinische Intervention mit Ivermectin, das nicht von dem bisher üblichen Hersteller Merck & Co. Inc. hergestellt wurde, da das Patent für das Medikament 1997 auslief.⁶⁶⁾

Das in den letzten drei Jahrzehnten immer deutlicher zutage getretene Interesse an der Bekämpfung von Tropenkrankheiten, einschließlich der Beteiligung der pharmazeutischen Industrie, die Leben gerettet und das Wohlergehen von Milliarden von Menschen, insbesondere der Armen und Benachteiligten, verbessert hat, lässt sich in Wirklichkeit auf die Einführung von Ivermectin zur Anwendung beim Menschen im Jahr 1987 zurückführen. Einem kürzlich erschienenen Bericht zufolge zeigen Daten der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), dass die globale Pharmaindustrie allein zwischen 2000 und 2007 über 9,2 Milliarden Dollar für Gesundheitsmaßnahmen (Medikamente und Ausrüstung) bereitgestellt hat, die 1,75 Milliarden Menschen weltweit zugute kamen.⁶⁷⁾ Die bis dahin beispiellose Spende von Ivermectin im Jahr 1987 kann zu Recht als Ursprung dieses philanthropischen Ausflusses angesehen werden.

Seit Beginn des Mectizan-Spendenprogramms hat Merck weit über 2,5 Milliarden Mectizan-Tabletten für die Behandlung der Onchozerkose[®] gespendet, wobei über 700 Millionen Behandlungen genehmigt wurden. Derzeit nehmen etwa 80-90 Millionen Menschen in Afrika, Lateinamerika und im Jemen das Medikament jährlich über das MDA-Programm ein. Weitere 300 Millionen Behandlungen sind für die lymphatische Filariose zugelassen, wobei jährlich etwa 90 Millionen Behandlungen verabreicht werden (Abb. (Abb. 8).8). Gegenwärtig erhalten 33 Länder Ivermectin für Onchozerkose und 15 für lymphatische

Filariose. Somit wurden bisher Ivermectin-Tabletten im Wert von rund 4 Milliarden US-Dollar gespendet. Im Jahr 2010 war Ecuador das zweite Land in Nord- und Südamerika, das die Übertragung der Flussblindheit stoppte. Man hofft, dass die Übertragung der Krankheit in der westlichen Hemisphäre bis 2012 gestoppt sein wird - ein Ziel, das dank der zweimal jährlich durchgeführten MDA mit Ivermectin erreicht werden kann. Die lymphatische Filariose soll bis 2020 weltweit eliminiert werden, und wenn alles gut geht, könnte die Onchozerkose bald darauf auch in Afrika ausgerottet werden.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abbildung 8.

Entwicklung der zugelassenen Ivermectin-Behandlungen (1988-2008).

Von den Ursprüngen von Ivermectin in japanischer Erde bis heute war es ein langer und ereignisreicher Weg. Erfreulicherweise gibt es - anders als bei den meisten Antibiotika - trotz jahrzehntelanger Monotherapie und gelegentlichem suboptimalen Ansprechen bei einigen Personen keine schlüssigen Beweise dafür, dass sich bei menschlichen Onchozerkal-Parasiten eine Arzneimittelresistenz entwickelt. Es überrascht daher nicht, dass Fachleute des öffentlichen Gesundheitswesens weltweit einen verstärkten und umfassenderen Einsatz von Ivermectin fordern,⁶⁸⁾ Sie bezeichnen die MDA des "Wundermittels" ganz einfach als "eine nicht ausreichend genutzte Strategie für die öffentliche Gesundheit". Als Reaktion darauf hat das Kitasato-Institut eine globale Zusammenarbeit initiiert, um alle Eigenschaften und das Potenzial einer Reihe von Ivermectin-Analoga, sowohl einzeln als auch in Kombination, zu untersuchen, insbesondere im Hinblick darauf, eine fertige Alternative zu haben, falls die Resistenz gegen die derzeitige Ivermectin-Monotherapie jemals die laufenden Kampagnen zur Ausrottung der Krankheit bedrohen sollte.

[Gehen Sie zu:](#)

Danksagung

Wir danken Prof. W.C. Campbell für seine wertvolle, langjährige Zusammenarbeit, einschließlich der kritischen Lektüre eines Entwurfs dieses Papiers und für seine konstruktiven Kommentare.

[Gehen Sie zu:](#)

Profil

Satoshi Ōmura ist emeritierter Professor der Kitasato-Universität und Sonderkoordinator des Projekts zur Entdeckung von Arzneimitteln aus Naturprodukten. Er wurde 1935 geboren und promovierte 1968 in Pharmazeutischen Wissenschaften an der Universität Tokio und 1970 in Chemie an der Tokyo University of Science. Er hatte eine Gastprofessur an der Wesleyan University in den USA inne, bevor er an das Kitasato-Institut zurückkehrte und 1975 zum Professor der School of Pharmaceutical Sciences der

Kitasato-Universität ernannt wurde. Von 1990 bis 2008 war er Präsident des Kitasato-Instituts. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entdeckung nützlicher Verbindungen aus Mikroorganismen, die Biosynthese und Hybridbiosynthese neuer Makrolid-Antibiotika, die Züchtung, genetische Analyse und Kartierung von *Streptomyces avermectinius*, die Synthese neuer halbsynthetischer Makrolide und die organische Synthese neuer Verbindungen. Seine Arbeit hat zur Entdeckung von weit über 400 neuen chemischen Stoffen geführt, von denen mehrere zu führenden Medikamenten geworden sind, die das Leben und das Wohlergehen von Milliarden von Menschen weltweit verbessert haben. Er ist Träger des Japan Academy Prize (1990), des ACS Nakanishi Prize (2000), des ACS Ernest Guenther Award in the Chemistry of Natural Products (2005), des ICID Hamao Umezawa Memorial Award (2007), des Tetrahedron Prize (2010) und vieler anderer nationaler und internationaler Auszeichnungen. Er ist Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (1992), der Nationalen Akademie der Wissenschaften der USA (1999), der Japanischen Akademie (2001), des Institut de France, der Académie des Sciences (2002), der Russischen Akademie der Wissenschaften (2004) und der Chinesischen Akademie der Ingenieurwissenschaften (2005) und ist Ehrenmitglied der Royal Society of Chemistry (2006).



Andy Crump wurde im Vereinigten Königreich geboren und absolvierte Universitäten im Vereinigten Königreich und in den USA mit Abschlüssen in Biowissenschaften und Ökologie/Ethologie. Seine ersten biologischen Forschungsarbeiten in den USA konzentrierten sich auf Kältetoleranz und Unterkühlung bei Insekten und wurden von der National Science Foundation im Rahmen einer Untersuchung über die Durchführbarkeit des Einfrierens und Wiederbelebens von Menschen für einen möglichen Weltraumflug finanziert. Es folgten Lehrtätigkeiten und Arbeiten zur Umweltverträglichkeitsprüfung in den USA sowie eine mehrjährige Tätigkeit als Forschungsbiologe am Imperial College in London, wo er an einem von der britischen Regierung geförderten Projekt zur Untersuchung des Verhaltens und der biologischen Bekämpfung der Tsetsefliege arbeitete. Seitdem hat er in mehreren Ländern Europas, Nordamerikas, Afrikas, Asiens und der pazifischen Inseln gelebt und gearbeitet, ist gereist, hat beobachtet und berichtet.

Im Laufe seiner Karriere hat er über 30 Jahre lang Fachwissen in allen Aspekten der Kommunikation und des Informationsdesigns entwickelt, wobei sein besonderes Interesse der visuellen und kulturellen Bildung gilt. Er hat zahlreiche Video-, Foto- und journalistische Missionen in Asien, Afrika, Lateinamerika und Ozeanien durchgeführt, darunter auch solche, die er unternahm, nachdem er gebeten worden war, beim Aufbau der audiovisuellen Komponenten des Panos-Instituts in London (1988) und der TDR-Bildbibliothek bei der WHO in Genf (1991) mitzuwirken, wobei letztere schnell zur weltweit führenden Quelle für Stand- und Bewegtbilder zu allen Aspekten der vernachlässigten Tropenkrankheiten wurde. Als versierter Autor und Produzent ist seine Arbeit in der Kommunikation, insbesondere in den Bereichen Wissenschaft und Gesundheit, breit gefächert und vielfältig. Während seiner Zeit am Panos-Institut, weit über ein Jahrzehnt im UNICEF/UNDP/Weltbank/WHO-Sonderprogramm für Forschung und Ausbildung im Bereich der Tropenkrankheiten (TDR) und für eine Vielzahl von Kunden umfasste seine Arbeit das Konzipieren, Recherchieren, Schreiben, Verfassen und Produzieren einer Vielzahl von Büchern, Artikeln, Multimediaprodukte und interaktive Pakete mit dem Ziel der Verbreitung wissenschaftlicher Informationen an alle Arten und unterschiedlichen Ebenen des Publikums, wobei er eine breite Palette von Verbreitungsmöglichkeiten nutzte, darunter wissenschaftliche Zeitschriften, die allgemeine Presse, Nachschlagewerke, Fachzeitschriften und audiovisuelle Medien. Er hat auch fotojournalistische Präsentationen, Ausstellungen und verschiedene elektronische Veröffentlichungsaktivitäten (einschließlich Video-, Fernseh-, CD-ROM- und Website-Projekte) durchgeführt. Zu seinen Kunden zählen Nichtregierungsorganisationen, die Industrie, die Wissenschaft, verschiedene UN-Organisationen, die Europäische Union usw. Im Jahr 2004 zog er nach Tokio um und arbeitet seither mit dem Kitasato-Institut und der Kitasato-Universität zusammen. Derzeit hält er Vorlesungen an der Kitasato-Universität, an der er

den ersten japanischen Studiengang für Wissenschaftskommunikation eingeführt hat, sowie an der Keio-Universität. Er arbeitet weiterhin mit vielen internationalen Partnern und Kunden zusammen, darunter mehrere UN-Organisationen, und hat dabei bedeutende internationale Partnerschaften aufgebaut.



[Gehen Sie zu:](#)

Referenzen

- 1) Ōmura S., Crump A. (2005) The life and times of ivermectin: A success story. *Nat. Rev. Microbiol.* 2 (12), 984-989 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 2) Ōmura S. (2008) Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31, 91-98 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 3) Campbell, W.C. (1992) The genesis of the antiparasitic drug ivermectin. In *Inventive Minds* (eds. Weber, R.J. and Perkins, D.N.). Oxford University Press, New York, S. 194-214. [[Google Scholar](#)]
- 4) Frost, L., Reich, M.R. und Fujisaki, T. (2002) A partnership for ivermectin: Social Worlds and Boundary Objects. In *Öffentlich-Privat: Partnerships for Public Health* (Hrsg. Reich, M.R.). Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, S. 87-114. [[Google Scholar](#)]
- 5) Tavis, L.A. (1997) Flussblindheit: Die Entscheidung von Merck, MECTIZAN zu entwickeln und zu spenden. In *Macht und Verantwortung: Multinational Managers and Developing Country Concerns*. University of Notre Dame Press, Indiana, S. 87-113. [[Google Scholar](#)]
- 6) Thylefors B. (2008) Das Mectizan-Spendenprogramm. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 102 (Suppl. 1), 39-44 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7) Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartman R., Kong Y.L., Monaghan R.L., Olson G., Putter I., Tunac J.B., Wallick H., Stapley E.O., Oiwa R., Ōmura S. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organisms and fermentation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 361-367 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8) Miller T.W., Chalet L., Cole D.J., Cole L.J., Flor J.E., Goegleman R.T., Gullo V.P., Joshua H., Kempf A.J., Krellwitz W.R., Monaghan R.L., Ormond R.E., Wilson K.E., Albers-Schönberg G., Putter I. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 368-371 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 9) Egerton J.R., Ostlind D.A., Blair L.S., Eary C.H., Suhayda D., Cifelli S., Riek R.F., Campbell W. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1A} component. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 372-378 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 10) Chabala J.C., Mrozek H., Tolman R.L., Eskola P., Lusi A., Peterson L.H., Woods M.F., Fisher M.H., Campbell W.C. (1980) Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J. Med. Chem.* 23, 1134-1136 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11) Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albers-Schönberg G., Jacob T.A. (1983) Ivermectin: a potent antiparasitic agent. *Science* 221, 823-828 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 12) Burg, R.W. und Stapley, E.O. (1989) Isolierung und Charakterisierung des Produktionsorganismus. In *Ivermectin und Abamectin* (Hrsg. Campbell, W.C.). Springer, New York, S. 24-32. [[Google Scholar](#)]
- 13) Grisi L., Massard C.L., Moya-Borja G.E., Pereira J.B. (2002) Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. *Hora Veterinária* 21, 8-10 [[Google Scholar](#)]
- 14) Ottesen E., Campbell W. (1994) Ivermectin in der Humanmedizin. *J. Antimicrob. Chemother.* 34, 195-203 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 15) Eckholm E. (1989) Eine alte Geißel besiegen: Flussblindheit. *N.Y. Times Mag.*, 20-27 (8. Januar 1989). [[Google Scholar](#)]
- 16) UNESCO (2005) World Science Report (2005) UNESCO, Paris, S. 198. [[Google Scholar](#)]
- 17) WHO (2010) Onchozerkose (<http://www.who.int/topics/onchocerciasis/en/>).

- 18) Taylor H.R., Pacqué M., Muñoz B., Greene B.M. (1990) Auswirkungen der Massenbehandlung von Onchozerkose mit Ivermectin auf die Übertragung der Infektion. *This Week in Science* 250 (5. Oktober), 116-118 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 19) WHO (1995) Onchozerkose und ihre Bekämpfung. Bericht eines WHO-Sachverständigenausschusses zur Bekämpfung der Onchozerkose Technical Report Series, Nr. 852 World Health Organization, Genf, S. 1--110. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 20) WHO/TDR (1995) Tropical Disease Research: Fortschritte 1975-94. WHO, Genf, S. 95. [[Google Scholar](#)]
- 21) Denham, D.A. und Barrett, J. (1987) The chemotherapy of filarial nematode infections of man: aspirations and problems. In *Chemotherapy of Tropical Diseases: The problem and the challenge* (Hrsg. Hooper, M.). John Wiley & Sons. Ltd., pp. 45-68. [[Google Scholar](#)]
- 22) Duke B.O. (1962) Experimentelle Übertragung von *Onchocerca volvulus* auf Schimpansen. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 56, 271 [[Google Scholar](#)]
- 23) Duke B.O. (1977) The effects of some drugs-pentamidine, stibocaptate, Hoechst 33258, F 151, compound 'E' and Nifurtimox-on *Onchocerca volvulus* in chimpanzees. *Tropenmed. Parasitol.* 28 (4), 447-455 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 24) Fujisaki, T. und Reich, M. (1998) TDR's contribution to the development of ivermectin for onchocerciasis. TDR, Genf (TDR/ER/RD/98.3). [[Google Scholar](#)]
- 25) WHO/TDR (1976) Beteiligung des pharmazeutischen Sektors (TDR/WP/76.30).
- 26) Lucas, A.O. (2002) Öffentlich-private Partnerschaften: anschauliche Beispiele. In *Public-Private Partnerships for Public Health* (Hrsg. Reich M.). Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, S. 19-39. [[Google Scholar](#)]
- 27) Campbell W.C. (1991) Ivermectin als antiparasitäres Mittel zur Anwendung beim Menschen. *Annu. Rev. Microbiol.* 45, 445-474 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 28) Sturchio, J.L. (1992) Die Entscheidung, Mectizan zu spenden: Historischer Hintergrund. Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, USA (unveröffentlichtes Dokument). [[Google Scholar](#)]
- 29) Aziz M.A., Diallo S., Diop I.M., Larivière M., Porta M. (1982) Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet* 2, 171-173 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 30) Coulaud J.P., Larivière M., Gervais M.C., Gaxotte P., Aziz A., Deluol A.M., Cenac J. (1983) Treatment of human onchocerciasis with ivermectin. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 76, 681-688 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 31) Telex von Robert D. Fluss von Merck & Co. Inc's Division of International Public Affairs an den Direktor der WHO/TDR, Dr. Adetokunbo Lucas, am 20. Juni 1986.
- 32) Campbell W.C. (2010) History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. In *The Chemotherapy of Parasitic Diseases: Macrocyclic Lactones. Curr. Pharm. Biotechnol.* 11 (In press) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 33) Awadzi K. (1980) Die Chemotherapie der Onchozerkose II: Quantifizierung der klinischen Reaktion auf Mikrofilarizide. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 74 (2), 189-197 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 34) Dadzie K.Y., Bird A.C., Awadzi K., Schulz-Key H., Gilles H.M., Aziz M.A. (1987) Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br. J. Ophthalmol.* 71, 78-85 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 35) Larivière M., Aziz M., Weimann D., Ginoux J., Gaxotte P., Vingtain P., Beauvais B., Derouin F., Schultz-Key H., Basset D., Sarfati C. (1985) Doppelblindstudie von Ivermectin und Diethylcarbamazin bei afrikanischen Onchozerkose-Patienten mit Augenbeteiligung. *Lancet* 326, 174-177 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 36) Diallo S., Aziz M.A., Ndir O., Badiane S., Bah I.B., Gaye O. (1987) Dose-ranging study of ivermectin in the treatment of Filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. *Lancet* (320), 1030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 37) Kumaraswami V., Ottesen E.A., Vijayasekran V. (1988) Ivermectin for treatment of *Wuchereria bancrofti* filariasis: efficacy and adverse reactions. *JAMA* 259, 3150-3153 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 38) Ottesen E.A., Kumaraswami V., Vijayasekran V. (1990) A controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis. *N. Engl. J. Med.* 322, 1113-1117 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 39) Richards F.O., Jr., Eberhard M.L., Bryan R.T., Mcneeley D.F., Lammie P.J., Mcneeley M.B., Bernard Y., Hightower A.W., Spencer H.C. (1991) Comparison of high-dose ivermectin and diethylcarbamazine for activity against Bancroftian filariasis in Haiti. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44, 3-10 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 40) WHO (1997) Resolution der Weltgesundheitsversammlung WHA 50.29 (http://www.who.int/lymphatic_filariasis/resources/WHA_50%2029.pdf).
- 41) Turner, M. und Schaeffer, J.M. (1989) Mode of action of ivermectin. *In* Ivermectin und Avermectin (Hrsg. Campbell, W.). Springer-verlag, New York, S. 73-88. [[Google Scholar](#)]
- 42) Campbell W.C. (1985) Ivermectin: eine Aktualisierung. *Parasitol. Today* 1, 10-16 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 43) Omura, S. (2002) Die Wirkungsweise von Avermectin. *In* Macrolide antibiotics; Chemistry, Biology & Practice (2nd Edition) (ed. Omura, S.). Academic Press, San Diego, S. 571-575. [[Google Scholar](#)]
- 44) del Mar Saez-De-Ocariz M., McKinster C.D., Orozco-Covarrubias L., Tamayo-Sánchez L., Ruiz-Maldonado R. (2002) Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin. Exp. Dermatol.* 27, 264-267 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 45) Maizels R.M., Lawrence R.A. (1991) Immunological tolerance: the key feature in human filariasis? *Parasitol. Today* 7, 271-276 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 46) Taylor H.R., Greene B.M. (1989) The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 41, 460-466 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 47) Plaisier A.P., Alley E.S., Boatin B.A., Van Oortmarssen G.J., Remme H., De Vlas S.J., Bonneux L., Habbema J.D. (1995) Irreversible Effekte von Ivermectin auf adulte Parasiten bei Onchozerkose-Patienten im Onchozerkose-Kontrollprogramm in Westafrika. *J. Infect. Dis.* 172, 204-210 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 48) Basáñez M.-G., Pion S.D., Boakes E., Filipe J.A., Churcher T.S., Boussinesq M. (2008) Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 8 (5), 310-322 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 49) Duke B.O., Soula G., Zea-Flores G., Brathauer G.L., Doumbo O. (1991) Migration und Tod von in der Haut lebenden *Onchocerca volvulus* Mikrofilarien nach Behandlung mit Ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 42, 25-30 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 50) Mackenzie C.D., Geary T.G., Gerlach J.A. (2003) Possible pathogenic pathways in the adverse clinical events seen following ivermectin administrations in onchocerciasis patients. *Filaria J.* 2 (Suppl. 1), S5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 51) Moreno Y., Nabhan J.F., Solomon J., MacKenzie C.D., Geary T.G. (2010) Ivermectin stört die Funktion des exkretorisch-sekretorischen Apparats in Mikrofilarien von *Brugia malayi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107 (46), 20120-20125 (doi:10.1073/pnas.1011983107). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 52) Allen J.E., Adjei O., Bain O., Hoerauf A., Hoffmann W.H., Makepeace B.L., Schulz-Key H., Tanya V.N., Trees A.J., Wanji S., Taylor D.W. (2008) Of mice, cattle and humans: Die Immunologie und Behandlung der Flussblindheit. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (4), e217 (doi:10.1371.pntd.0000217). [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 53) Kaplan R.M. (2004) Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 20, 477-481 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 54) Dent J.A. (2000) Die Genetik der Ivermectin-Resistenz bei *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2674-2679 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 55) Wolstenholme A.J. (2004) Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol.* 20, 469-476 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 56) Lustigman S., McCarter J.P. (2007) Ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*: Toward a genetic basis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 1 (1), e76 (doi:10.1371/journal.pntd.0000076). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 57) Omura, S. und Crump, A. (2009) Community-directed intervention: replicating Japan's health successes in Africa? *In* Innovating for the health of all. Global Forum Update on Research for Health (6), Global Forum for Health Research, Genf, S. 87-90. [[Google Scholar](#)]
- 58) Geary T.G. (2005) Ivermectin 20 Jahre später: Reifung eines Wundermittels. *Trends Parasitol.* 21 (11), 530-532 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 59) dos Santos A.R., Falcão C.A., Muzitano M.F., Kaiser C.R., Rossi-Bergmann B., Férézou J.P. (2009) Ivermectin-derived leishmanicidal compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2), 496-502 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 60) Pitterna T., Cassayre J., Hüter O.F., Jung P.M., Maienfisch P., Kessabi F.M., Quaranta L., Tobler H.

- (2009) New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (12), 4085-4095 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 61) Moncayo A.L., Vaca M., Amorim L., Rodriguez A., Erazo S., Oviedo G., Quinzo I., Padilla M., Chico M., Lovato R., Gomez E., Barreto L.B., Cooper P.J. (2008) Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (9), e293 (doi:10.1371/journal.pntd.000293). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 62) Dunne C.L., Malone C.J., Whitworth J.A. (1991) A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of Man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85, 550-551 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 63) Bockarie M.J., Alexander N.D., Kazura J.W., Bockarie F., Griffin L., Alpers M.P. (2000) Treatment with ivermectin reduces the high prevalence of scabies in a village in Papua New Guinea. *Acta Trop.* 75, 127-130 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 64) Albonico M., Crompton D.W., Savioli L. (1999) Control strategies for human intestinal nematode infections. *Adv. Parasitol.* 42, 277-341 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 65) Heukelbach J. (2004) Ektoparasiten - das unterschätzte Reich. *Lancet* 363, 889-891 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 66) Heukelbach J., Winter B., Wilcke T., Muehlen M., Albrecht S., de Oliveira F.A., Kerr-Pontes L.R., Liesenfeld O., Feldmeier H. (2004) Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bull. World Health Organ.* 82 (8), 559-636 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 67) Leitartikel (2010) *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 244 (doi:10.1038/nrmicro2345). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 68) Speare R., Durrheim D. (2004) Massenbehandlung mit Ivermectin: eine unzureichend genutzte Strategie der öffentlichen Gesundheit. *Bull. World Health Organ.* 82 (8), 559-636 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Artikel aus Proceedings of the Japan Academy. Serie B, Physikalische und Biologische Wissenschaften werden hier mit freundlicher Genehmigung der **Japanischen Akademie** zur Verfügung gestellt

Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043740/>
20211110 DT (<https://stopreset.ch>)

Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective

[Andy CRUMP](#)^{*1} and [Satoshi ŌMURA](#)^{*1†}

Editor: Satoshi ŌMURA

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

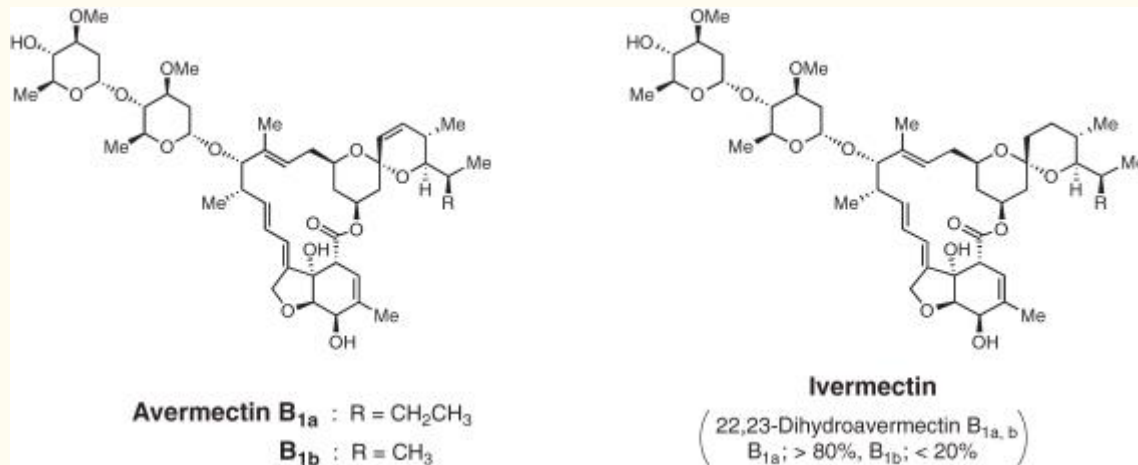
[Go to:](#)

Introduction

There are few drugs that can seriously lay claim to the title of ‘Wonder drug’, penicillin and aspirin being two that have perhaps had greatest beneficial impact on the health and wellbeing of Mankind. But ivermectin can also be considered alongside those worthy contenders, based on its versatility, safety and the beneficial impact that it has had, and continues to have, worldwide—especially on hundreds of millions of the world’s poorest people. Several extensive reports, including reviews authored by us, have been published detailing the events behind the discovery, development and commercialization of the avermectins and ivermectin (22,23-dihydroavermectin B), as well as the donation of ivermectin and its use in combating Onchocerciasis and lymphatic filariasis.^{1–6)} However, none have concentrated in detail on the interacting sequence of events involved in the passage of the drug into human use.

When it first appeared in the late-1970s, ivermectin, a derivative of avermectin (Fig. (Fig.1)1) was a truly revolutionary drug, unprecedented in many ways. It was the world’s first endectocide, forerunner of a completely new class of antiparasitic agents, potently active against a wide range of internal and external nematodes and arthropods. In the early-1970s, a novel international Public Sector–Private Sector partnership was initiated by one of us (Ōmura, then head of the Antibiotics Research Group at Tokyo’s Kitasato Institute), forming a collaboration with the US-based Merck, Sharp and Dohme (MSD) pharmaceutical company. Under the terms of the research agreement, researchers at the Kitasato Institute isolated organisms from soil samples and carried out preliminary *in vitro* evaluation of their bioactivity. Promising bioactive samples were then sent to the MSD laboratories for further *in vivo* testing where a potent and promising novel bioactivity was found, subsequently identified as being caused by a new compound, which was named ‘avermectin’.⁷⁾ Despite decades of searching around the world, the Japanese microorganism remains the only source of avermectin ever found.⁸⁾ Originating from a single Japanese soil sample and the outcome of the innovative, international collaborative research partnership to find new antiparasitics, the extremely safe and more effective avermectin derivative, ivermectin, was initially introduced as a commercial product for Animal Health in 1981. It is effective against a wide range of parasites, including gastrointestinal roundworms, lungworms, mites, lice and hornflies.^{7–12)} Ivermectin is also highly effective against ticks, for example, the ixodid tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, one of the most important cattle parasites in the tropics and subtropics, which causes enormous economic damage. Indicative of the impact, in Brazil, where some 80% of the bovine herd is infested, losses total about \$2 billion annually.¹³⁾ Today, ivermectin is being used to treat billions of livestock and pets around the world, helping to boost production of food and leather products, as well as keep billions of companion

animals, particularly dogs and horses, healthy. The ‘Blockbuster’ drug in the Animal Health sector, meaning that it achieved annual sales in excess of over US\$1 billion, maintained that status for over 20 years. It is so useful and adaptable that it is also being used off-label, sometimes, illegally, for example to treat fish lice in the aquaculture industry, where it can have a negative impact on non-target organisms. It also has extensive uses in agriculture.²⁾



[Figure 1.](#)

Molecular diagrams of avermectin and the di-hydro derivative, ivermectin.

Ivermectin proved to be even more of a ‘Wonder drug’ in human health, improving the nutrition, general health and wellbeing of billions of people worldwide ever since it was first used to treat Onchocerciasis in humans in 1988. It proved ideal in many ways, being highly effective and broad-spectrum, safe, well tolerated and could be easily administered (a single, annual oral dose). It is used to treat a variety of internal nematode infections, including Onchocerciasis, Strongyloidiasis, Ascariasis, cutaneous larva migrans, filariases, Gnathostomiasis and Trichuriasis, as well as for oral treatment of ectoparasitic infections, such as Pediculosis (lice infestation) and scabies (mite infestation).¹⁴⁾ Ivermectin is the essential mainstay of two global disease elimination campaigns that should soon rid the world of two of its most disfiguring and devastating diseases, Onchocerciasis and Lymphatic filariasis, which blight the lives of billions of the poor and disadvantaged throughout the tropics. It is likely that, throughout the next decade, well over 200 million people will be taking the drug annually or semi-annually, *via* innovative globally-coordinated Mass Drug Administration (MDA) programmes. Indeed, the discovery, development and deployment of ivermectin, produced by an unprecedented partnership between the Private Sector pharmaceutical multinational Merck & Co. Inc., and the Public Sector Kitasato Institute in Tokyo, aided by an extraordinary coalition of multidisciplinary international partners and disease-affected communities, has been recognized by many experts and observers as one of the greatest medical accomplishments of the 20th century.¹⁵⁾ In referring to the international efforts to tackle Onchocerciasis in which ivermectin is now the sole control tool, the UNESCO World Science Report concluded, “the progress that has been made in combating the disease represents one of the most triumphant public health campaigns ever waged in the developing world”.¹⁶⁾

[Go to:](#)

Onchocerciasis

The origins of ivermectin as a human drug are inextricably linked with Onchocerciasis (or River Blindness), a chronic human filarial disease caused by infection with *Onchocerca volvulus* worms. The parasites are transmitted *via* the bite of infected blackflies of the genus *Simulium*, which breed in highly-oxygenated, fast-flowing rivers and watercourses. In the human body, immature larval forms of the parasite create nodules in subcutaneous tissue, where they mature into adult worms. After mating, female worms can release up to 1000 microfilariae a day for some 10–14 years. These move through the body, and when they die they cause a variety of conditions, including skin rashes, lesions, intense itching, oedema and skin depigmentation (Fig. (Fig.2).²). Microfilariae also invade the eye, causing visual impairment and loss of

vision, onchocerciasis being the second leading cause of blindness caused by an infectious disease.¹⁷⁾ The disease causes visual damage for some 1–2 million people, around half of who will become blind.¹⁸⁾



[Open in a separate window](#)

Figure 2.

Mali: an old man, blinded by onchocerciasis, with leopard skin on his legs and nodules on his abdomen. Credit line: WHO/TDR/Crump.

In the early-1970s, the disease was endemic in 34 countries: 27 in Africa; 6 in the Americas; and 1 in the Arabian Peninsula. The World Health Organization (WHO) later estimated that 17.7 million people were infected worldwide, of whom some 270,000 were blind, and another 500,000 severely visually disabled. The burden of onchocerciasis was particularly extreme in the hyper-endemic belt across sub-Saharan Africa. Communities in these areas exhibited high rates of visual disability caused by Onchocerciasis, up to 40% in some areas, which caused immeasurable negative impact on individual and community health, reducing economic capacity and productivity, and leading to the abandonment of fertile agricultural lands.¹⁹⁾

By 1973, Onchocerciasis had been recognised by the then head of the World Bank, Robert McNamara, as a major disease of massive health and socioeconomic importance and one in dire need of combating in West Africa, and he became the key agent for change. In 1974, following international recognition of the

dramatic consequences of disabling and disfiguring Onchocerciasis in Africa, four United Nations agencies, including the World Bank, launched the Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP). The programme covered 1.2 million km², protecting 30 million people in 11 countries from River Blindness.

[Go to:](#)

Drug donation

For over a decade, OCP operations were exclusively based on the spraying of insecticides by helicopters and aircraft over the breeding sites of vector blackflies in order to kill their larvae. Following the registration of ivermectin (produced under the brand name Mectizan[®]) for human use in 1987, in a hitherto unprecedented move and with unheralded commitment, Mectizan[®] was donated by the manufacturing company, Merck & Co. Inc., to treat onchocerciasis in all endemic countries for as long as it was needed. The resultant drug donation programme was the first, largest, longest running and most successful of all—and proved a model for all others that have followed. Ivermectin began to be distributed in 1988, with operations being organized through the independent Mectizan Donation Program (MDP) established and funded by Merck. Thereafter, OCP control operations changed from exclusive vector control to larviciding combined with ivermectin treatment or, in some areas, to ivermectin treatment alone. Ivermectin swiftly became the drug of choice for the treatment of Onchocerciasis due to its unique and potent microfilaricidal effects, the absence of severe side effects and its excellent safety. It is now the sole tool being used in disease elimination campaigns in the 16 other African countries where the disease exists, orchestrated by the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC), which commenced operations in 1996. A single annual dose of 150 µg/kg of ivermectin, given orally, can reduce the level of skin microfilariae to zero and, by interfering with worm embryogenesis, can delay the build-up of new microfilariae for a period of up to two years. OCP was closed in December 2002 after virtually stopping disease transmission in all target nations except Sierra Leone where operations were hampered by civil war.

The process, from the discovery of ivermectin's activity against onchocercal microfilariae to the successful distribution programme from 1988 onward, was neither an easy or direct path. Success was achieved through groundbreaking and innovative partnerships. The journey was a complex undertaking, incorporating scientific uncertainty, conflicting views, ambiguity, frustration, individual innovation and unexpected twists and turns. The actual discovery of ivermectin was an international team effort involving a unique, pioneering Public Sector/Private Sector partnership and the commitment and vision of several key individuals. Ivermectin's development into a drug for human use also involved a number of organizational, individual and pharmacological variables—together with a large slice of luck, educated insight and personal commitment.

[Go to:](#)

Development of ivermectin for human use

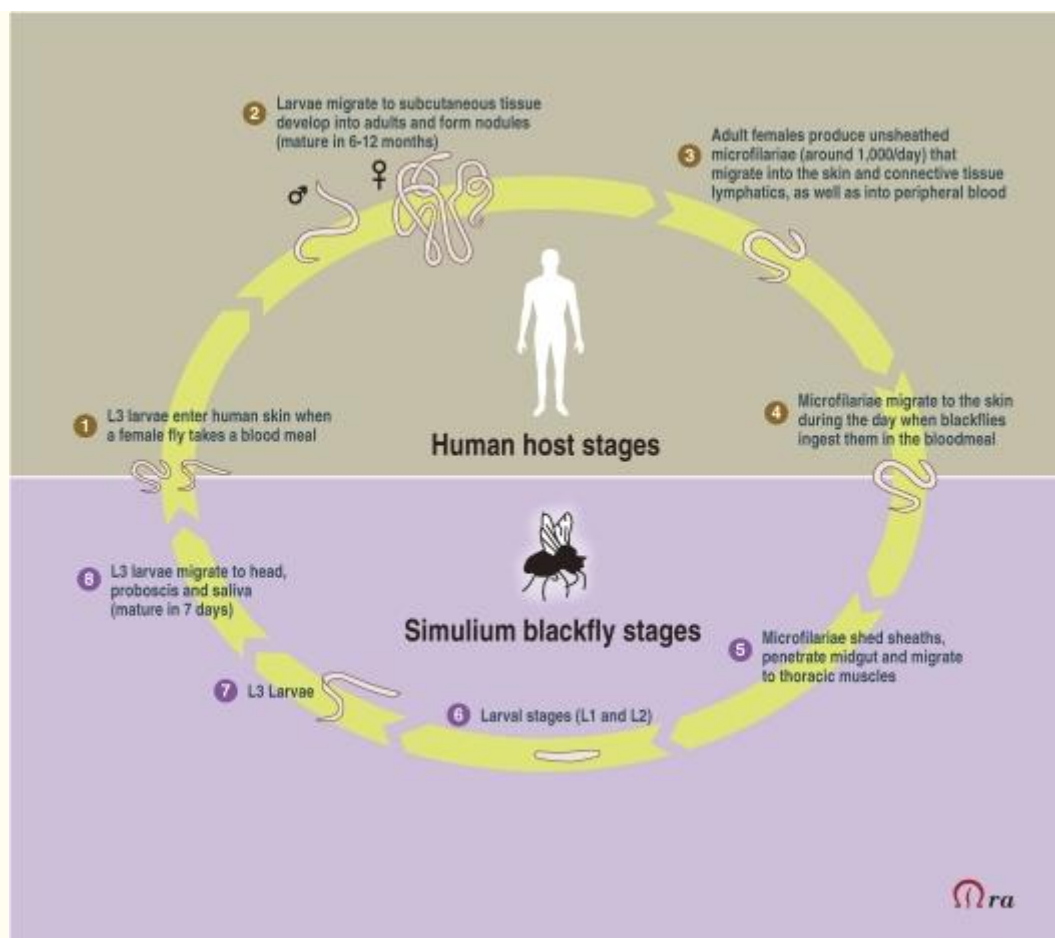
In the mid-1970s, the global community mobilized itself to address the major problems of neglected tropical diseases. Following the setting up of the OCP in 1974, the UN-based Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) was established in 1975.²⁰ Onchocerciasis, one of two filarial infections among TDR's eight target diseases, was at that time a major public health problem affecting 20–40 million people in endemic areas. At exactly this time, a specialized novel anthelmintic mouse screening model in Merck's research laboratories was identifying the avermectins in the microbial sample sent by the Kitasato Institute, of which ivermectin would become the most successful derivative.

At the time, there were no safe and acceptable drugs available to treat Onchocerciasis, which had plagued Africa for centuries, effectively leading to the creation of the OCP and its vector control focus. TDR quickly found that, despite many pharmaceutical companies, such as Bayer, Hoffman-LaRoche, CIBA-Geigy and Rhône-Poulenc, carrying out routine screening for filaricidal compounds, no companies were interested in developing suitable anti-*Onchocerca* drugs, as there was no apparent commercial market. Worse still, *Onchocerca* species would not develop to maturity in any rodents, making it impossible to

screen compounds in an animal model against the target organism.²¹⁾ It had been shown that *O. volvulus* could infect chimpanzees (*Pan troglodites*) but it was deemed unethical to use these animals for the necessary large-scale research, even though some testing of compounds was undertaken.^{22,23)} Consequently, the OCP opted to devote operations to aerial larviciding *via* helicopters and small fixed-wing planes. It was a very ‘vertical’ programme, mainly coordinated through the World Bank and other UN agencies, with multimillion dollar contracts given to a US-based helicopter company and to an American chemical company for the insecticides.

Meanwhile, with respect to research needs, TDR had identified six specific areas that required special attention, with the discovery of effective and safe chemotherapeutic agents considered to be the highest priority. In 1975, only two drugs were available for the treatment of onchocerciasis: diethylcarbamazine (DEC) and suramin. The use of both was highly unsatisfactory. DEC, which was known to kill microfilariae, caused violent and even dangerous hypersensitivity reactions in the human host. Suramin, developed 50 years previously for treatment of Sleeping Sickness, was the only drug considered for killing adult worms but was highly toxic, often causing severe and occasionally fatal reactions. Moreover, parasitological cure of patients using DEC and suramin required lengthy and expensive treatment given under medical supervision. Therefore, the TDR Scientific Working Group (SWG), composed of leading independent scientists in the field from around the globe, including industry, decided that the priority was a new and non-toxic macrofilaricide (to kill adult worms), a macrofilaricide being determined to be substantially preferable to a microfilaricide (which would target immature worms).²⁴⁾

At the first meeting of TDR’s Filariasis Scientific Steering Committee in 1976, it was reported that Programme staff had visited 16 major pharmaceutical companies but had found none actively working on onchocerciasis. Nor was there any validated model for screening. The Committee agreed that the high cost of maintaining screening facilities for drugs against tropical diseases was a significant deterrent to industrial involvement.²⁵⁾ TDR acted to rectify this situation and thereby engage industry in the search for a new drug. Unfortunately, *O. volvulus* parasites can only develop fully in humans and a few primates. Fortunately, the closest relative to the human parasite is *O. ochengi*, found in cattle, which is restricted to Africa and which is also transmitted by the same vector. The *O. ochengi* cattle model thus facilitated experimental studies, in the field and laboratory-based, that were not possible in humans, leading to detailed knowledge of the parasite’s life cycle (Fig. (Fig.3).³). From 1977 on, TDR provided technical and financial support to establish a comprehensive screening system for Onchocercal filaricides. The Programme identified five academic and private research institutions with technical capacities and facilities for primary and secondary screens: the University of Georgia (USA), University of Giessen (Germany), the Wellcome Foundation (UK), the London School of Hygiene and Tropical Medicine (UK) and the University of Tokyo (Japan). TDR provided some US\$2.25 million to these Public Sector institutions for primary and secondary screening of compounds, while pressing pharmaceutical companies to donate compounds for testing with the promise of full confidentiality. Additionally, TDR established a unique tertiary screen, using cattle, for compounds showing positive results in any secondary screen. Based at the James Cook University of North Queensland, Australia, the screen, costing almost US\$435,000, was the best predictor of what a compound would do in humans. Some 10,000 compounds, many supplied by leading pharmaceutical companies as coded samples, passed through the screening network, including several from Merck.²⁶⁾



[Open in a separate window](#)

Figure 3.

Life cycle of *Onchocerca volvulus*.

In reality, ivermectin's role in human medicine effectively began in April 1978 inside the Merck company, several years before the drug emerged on the Animal Health market. The highly potent bioactivity of a fermentation broth of an organism isolated by the Kitasato Institute in Tokyo, which had been sent to Merck's research laboratories in 1974, was first identified in 1975. The active compounds were identified by the international multidisciplinary collaborative team as the avermectins, with the subsequently-refined ivermectin derivative being designated the optimal compound for development. Merck scientists, under the direction of Dr William Campbell, found that the drug was active against a wide range of parasites of livestock and companion animals.¹⁰⁾ The informed foresight of a Merck researcher, Ms. L.S. Blair, resulted in the discovery that the drug was effective against skin-dwelling microfilariae of *Onchocerca cervicalis* in horses. These did not actually cause clinical disease and so the finding was of little commercial significance. However, *O. cervicalis* belongs to the same genus as *O. volvulus*, and upon reading the experimental reports, Dr Campbell surmised that there might be some merit in testing for impact against the latter. In July 1978, he sent ivermectin (as a coded sample), together with the results of the horse trial, to the TDR-supported tertiary cattle screen in Australia. The results, obtained in November 1978, showed that ivermectin was "highly effective in preventing patent infections with both *O. gibsoni* and *O. gutturosa*". This reinforced Campbell's growing belief that ivermectin would be effective against human onchocerciasis. Consequently, in December, he proposed to the Merck Laboratories' Research Management Council that "an avermectin could become the first means of preventing the blindness associated with onchocerciasis" and that "discussions be held with representatives of WHO to determine the most appropriate approach to the problem—from the medical, political and commercial points of view".^{27,28)} Senior management approved the lead taken by Campbell and research funding to investigate the potential use of ivermectin in humans was approved by Dr Roy Vagelos, then President of the research laboratories.

TDR reactions to the initial data about ivermectin were rather muted, especially as it was searching for a macrofilaricide and ivermectin appeared to have little impact on adult worms. In late-1979, a TDR official

visited Merck and, although the meeting resulted in TDR's technical contribution to Merck's ivermectin research, there was no ensuing discussion about collaboration to develop ivermectin for use in human Onchocerciasis.

Fortunately for all, in January 1980, Merck decided to proceed independently to Phase I (safety) trials. Clinical trials of ivermectin began in 1981, with a Phase I trial in 32 patients in Senegal followed by another trial in Paris among 20 West African immigrants. These trials were independently organized and funded by Merck, with a staff member, Dr Mohamed Aziz, previously of WHO, being the caring and committed driving force behind them. Dr Aziz started the study in Senegal with safety uppermost in his mind. It began with a very low dose of 5 µg/kg and found that a single dose of ivermectin, 30 µg/kg, substantially decreased the number of skin microfilariae. It also established that the effect lasted for at least 6 months, with no serious adverse events being observed. The subsequent Paris study confirmed these results and showed that doses up to 200 µg/kg were well tolerated.^{29,30)}

When Merck officials visited TDR and OCP in 1982 to present the results from the Phase I trials, each side recognised the immense potential and collaboration in earnest began.

Evidence suggests that collaboration between these major partners commenced in a complex environment of mutual wariness, suspicion and shared hope that ivermectin would indeed prove to be an effective treatment for Onchocerciasis. The situation was compounded by the fact that Merck saw ivermectin as a potentially commercial product to be used for individual patient treatment, and moved forward constantly seeking an income return on its investment. In contrast, TDR, together with OCP, saw the drug as a new community-level tool that could possibly interrupt parasite transmission and thereby help reduce the prevalence of the disease in endemic communities. TDR and OCP consequently regarded community-based trials under field conditions as an essential step towards mass-treatment programmes, as opposed to the individual treatment in hospitals favoured by the commercial partner. The continual negotiation with respect to the cost of the drug eventually resulted in a commitment from Merck in July 1985 to supply it in sufficient quantities and at the lowest possible price consistent with the interests of the company, later confirming that it would be made available to "... governments and patients at no cost to them for the treatment of Onchocerciasis".³¹⁾

With respect to official registration of ivermectin for human use, Merck, focussing on the single-patient approach, pressed ahead on its own and submitted an application to the French health authorities in 1987 based solely on the studies of the first 1,206 onchocerciasis patients, expecting to receive approval later that year, which it subsequently did.^{24,32)} In its submission, Merck indicated a price of \$3 per tablet, meaning that a treatment dose would cost \$6, well beyond an affordable amount for those most in need.

Prior to registration, the involvement of TDR and OCP increased substantially, as they organised field trials, including extremely expensive, large-scale trials of the effectiveness of ivermectin in community treatment programmes, and campaigned tirelessly to get the cost of treatment reduced to an acceptable level. During the trials to test the efficacy of the drug in field settings (Phase II trials starting in 1983), Merck continued to fund much of the work, with additional financial support from OCP and TDR. Fortunately, TDR's existing international network facilitated Merck's ability to develop workable relationships with researchers and institutions to conduct activities in Africa and South America. TDR was also able to influence the design of study protocols, and support applied research on onchocerciasis treatment at one of its specialized centres, the Onchocerciasis Chemotherapy Research Centre (OCRC) in Tamale, Ghana, where Dr Kwable Awadzi had devised a method to quantify clinical reactions to microfilaricides using a scoring system of commonly observed reactions.³³⁾ This made it possible to compare the degrees of systemic reactions for all compounds using a common metric, eventually confirming the promise of ivermectin as a safe and highly effective microfilaricide.

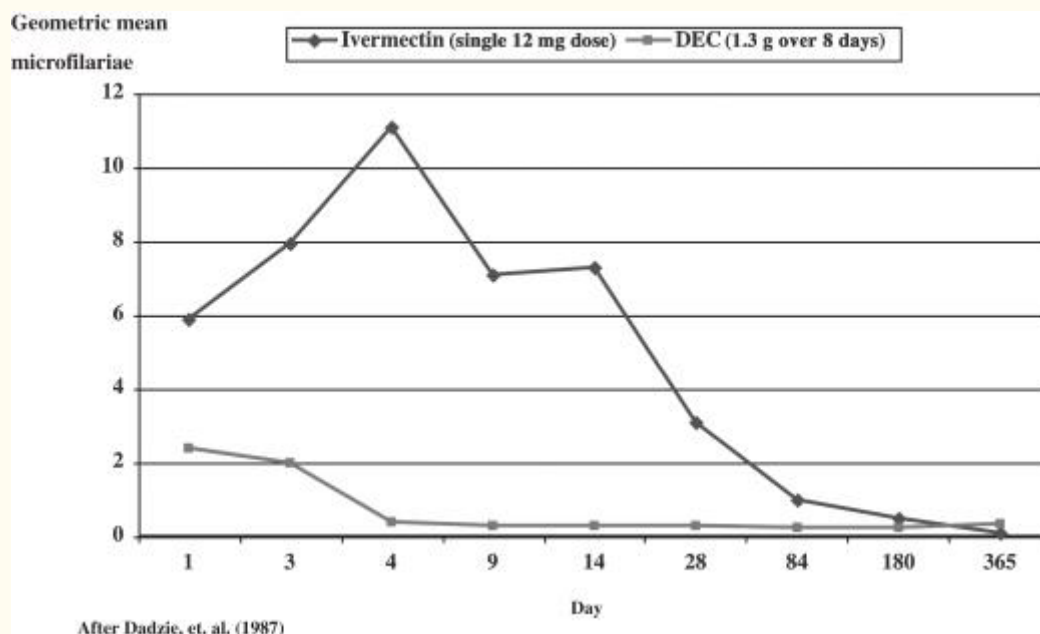
Thirteen community-level (Phase IV) trials were conducted between 1987–1989, with over 120,000 individual doses of ivermectin administered. Of the 13 community trials, TDR funded five in Liberia, Cameroon, Malawi, Guatemala and Nigeria, and spent US\$2.35 million in total. Over the period, TDR spent between 25–35% of its total annual budget for all filariasis work on ivermectin. OCP funded the eight other studies in Ghana, Mali, Togo, Benin, Ivory Coast, Guinea, Burkina Faso and Senegal. As a

private sector company, Merck's financial contributions to the development of ivermectin for human use, although substantial, remain unknown.

[Go to:](#)

Advantages of ivermectin for treating Onchocerciasis

Ivermectin proved to be virtually purpose-built to combat Onchocerciasis, which has two main manifestations, dermal damage resulting from microfilariae in the skin and ocular damage arising from microfilariae in the eye. Until the advent of ivermectin, despite its drawbacks, DEC was the drug of choice traditionally used to treat patients with onchocercal infection. DEC acts quickly to eliminate microfilariae from the anterior chamber of the eye and keeps the eye clear for a year or more. However, the rapidity of clearance often causes ocular damage as a result of an exaggerated inflammatory reaction. Conversely, ivermectin proved to slightly increase microfilariae in the eye upon treatment, followed by a gradual reduction, reaching to near zero, similar to DEC, within six months (Fig. (Fig.4).4). Most significantly, little or no resultant ocular damage occurs. Unlike DEC, it is believed that the large molecular size of ivermectin, a macrocyclic lactone, prevents it from crossing the blood/aqueous humour barrier, stopping it entering the anterior chamber and exerting an effect directly on microfilariae.³⁴⁾ This makes ivermectin an ideal treatment for patients with ocular involvement.

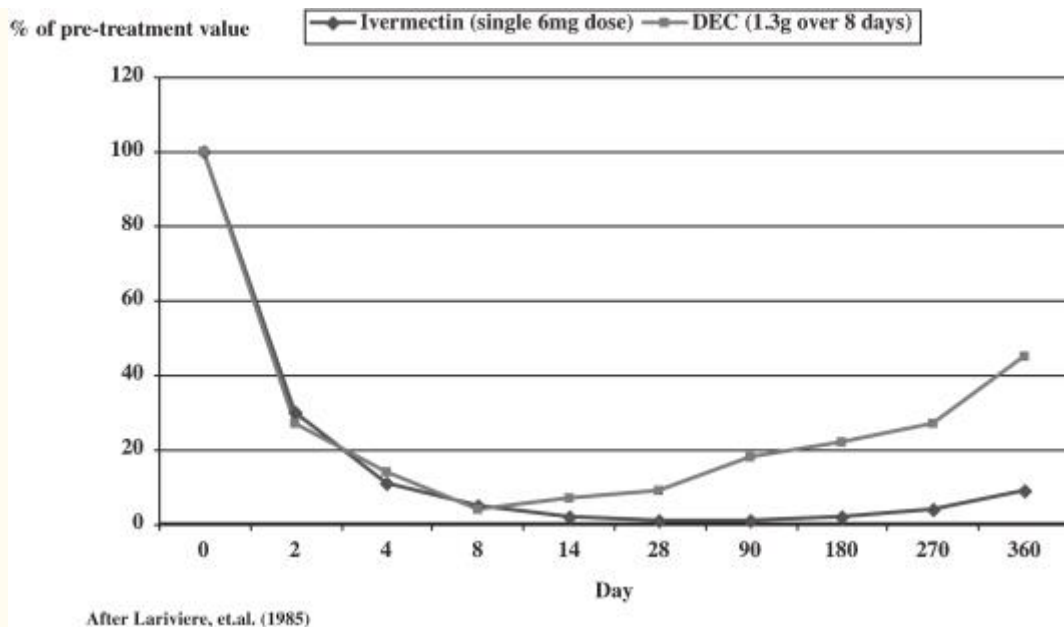


[Open in a separate window](#)

Figure 4.

Effect of ivermectin and diethylcarbamazine (DEC) on microfilariae in the Anterior Chamber of the eye.

Similarly, evaluation of the impact of DEC and ivermectin on dermal microfilariae, confirmed that both caused almost complete clearance within two days after treatment, reducing the load to virtually zero within eight days. However, although both drugs produce long-term suppression of the reappearance of microfilariae, ivermectin is superior, virtually eliminating all microfilariae and maintaining that status for some 90 days, whereas the effect of DEC wanes after little more than a week (Fig. (Fig.5).5). Thus, ivermectin is also an ideal treatment for dermal involvement.³⁵⁾ In addition to being perfectly tailor-made for Onchocerciasis, ivermectin has progressed to become a 'wonder drug' for other diseases too.



[Open in a separate window](#)

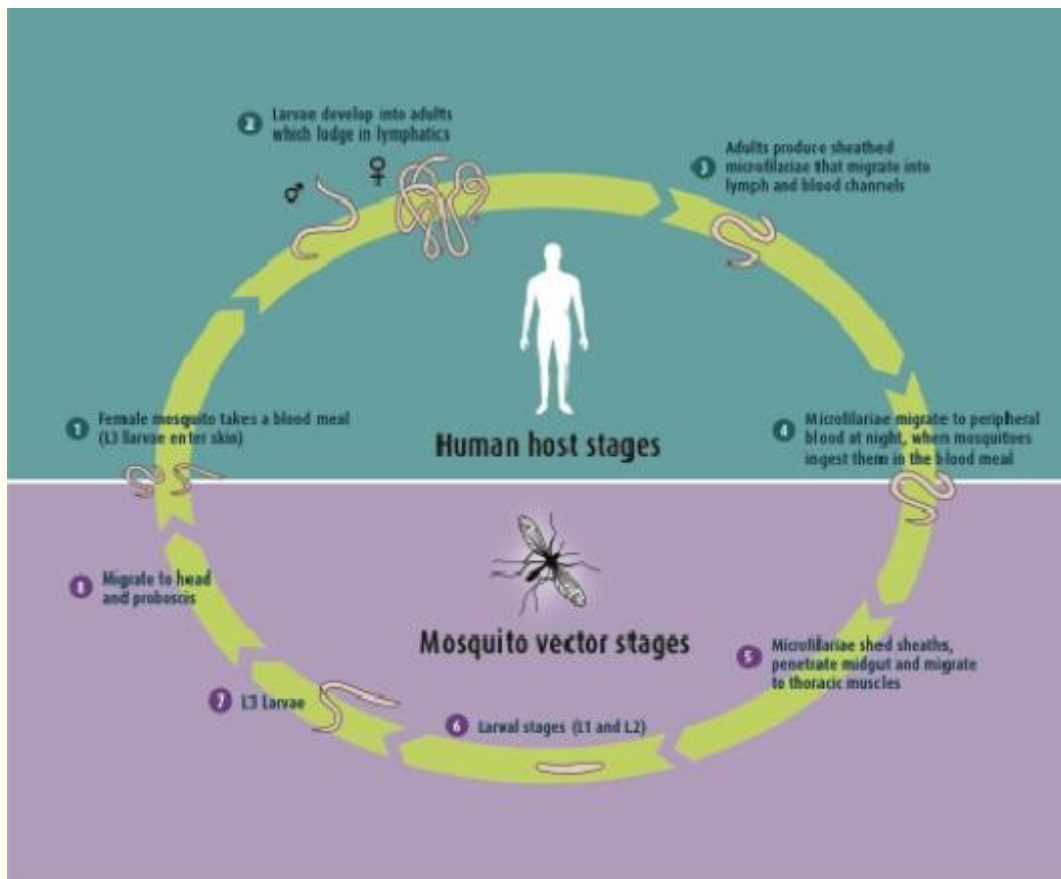
[Figure 5.](#)

Effect of ivermectin and diethylcarbamazine (DEC) on microfilariae in the skin.

[Go to:](#)

Effectiveness against other filarial diseases

Lymphatic Filariasis, also known as Elephantiasis, is another devastating, highly debilitating disease that threatens over 1 billion people in more than 80 countries. Over 120 million people are infected, 40 million of whom are seriously incapacitated and disfigured. The disease results from infection with filarial worms, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* or *B. timori*. The parasites are transmitted to humans through the bite of an infected mosquito and develop into adult worms in the lymphatic vessels, causing severe damage and swelling (lymphoedema) (Fig. (Fig.6).6). Adult worms are responsible for the major disease manifestations, the most outwardly visible forms being painful, disfiguring swelling of the legs and genital organs (Fig. (Fig.7).7). The psychological and social stigma associated with the disease are immense, as are the economic and productivity losses it causes.



[Open in a separate window](#)

Figure 6.

Life cycle of *Wuchereria bancrofti*.



[Open in a separate window](#)

Figure 7.

Ghana: an old man co-infected with onchocerciasis and lymphatic filariasis. He is partially sighted, with a worm nodule on his right leg and leopard skin on his left leg. He also displays elephantiasis of the left leg and has a large hydrocele. Credit line: WHO/TDR/Crump.

With respect to the use of ivermectin for Lymphatic filariasis, again Merck took the initial lead, with TDR being involved in organising, expanding and broadening the research and clinical trials. In the mid-1980s, well before ivermectin was approved for human use to treat onchocerciasis, Merck were also undertaking trials of ivermectin to measure its impact against lymphatic filariasis and to find optimal treatment dosages.³⁶⁾ Meanwhile, TDR was carrying out multi-centre field trials in Brazil, China, Haiti, India, Indonesia, Malaysia, Papua New Guinea, Sri Lanka and Tahiti to evaluate ivermectin, the existing treatment drug, DEC, and combinations of the two. The results showed that single-dose ivermectin and single-dose DEC worked as well as each other. The combination, even at low dose, proved even more effective, decreasing microfilarial density by 99% after one year and 96% after two years.^{20,37-39)} DEC was also found to be effective in killing adult parasites.

Despite these findings, ivermectin remained unregistered for treatment of lymphatic filariasis for several years. Indeed it was not until 1998 that registration was forthcoming from the French authorities. Several years earlier another drug, albendazole, produced by SmithKlineBeecham (now GlaxoSmithKline – GSK) had also been shown to be effective in killing both immature and adult worms. Indeed, field trials had

confirmed that once-yearly combinations of albendazole plus DEC or ivermectin were 99% effective in ridding the blood of microfilariae for at least a year after treatment. The primary goal of treating affected communities thus became elimination of microfilariae from the blood of infected individuals so that transmission of infection is interrupted. This opened up the prospect of actually eliminating the disease, something that was made eminently possible thanks to GSK agreeing to donate albendazole. In 1997, following advances in both diagnosis and treatment, WHO classified lymphatic filariasis as one of six “eradicable” or “potentially eradicable” infectious diseases and requested Member States to initiate steps to eliminate lymphatic filariasis as a public health problem.⁴⁰ In late-1998, following registration of the drug for lymphatic filariasis, Merck extended its ivermectin donation programme to cover lymphatic filariasis in areas where it co-existed with Onchocerciasis. Subsequently, in 1999/2000, the WHO launched the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF).

In summary, the vision of ivermectin as a potential drug for human onchocerciasis emanated from Merck’s research team. TDR facilitated the realisation of that vision through its initial recognition of the lack of an effective tool to identify potential anti-*Onchocerca* filaricides, its proactive engagement with pharmaceutical companies; its creation of and funding for animal model and screening systems; and by mobilizing and engaging its international network of researchers and institutions. TDR’s unique position as an international body with a mandate to coordinate research work and provide funds in tropical diseases facilitated and made possible the passage of Merck’s compound through to field use in Africa and elsewhere, allowing the foresight of Merck scientists and the enormous resources devoted by the company to result in immeasurable public health benefits.

[Go to:](#)

Mode of action

Initially, researchers working on the development of ivermectin believed that it blocked neurotransmitters, acting on GABA-gated Cl⁻ channels, exhibiting potent disruption at GABA receptors in invertebrates and mammals. GABA is recognised as the primary inhibitory neurotransmitter in the somatic neuromuscular system of nematodes. Subsequently, they discovered that it was in fact glutamate-gated Cl⁻ channels (GUCI⁻) that were the target of ivermectin and related drugs. This discovery opened up a completely new spectrum of possibilities, as these channels, although playing fundamental roles in nematodes and insects, are not accessible in vertebrates.⁴¹⁻⁴³ Ivermectin, while paralyzing body-wall and pharyngeal muscle in nematodes has no such impact in mammals, as it cannot cross the blood-brain barrier into the mammalian Central Nervous System, where GABA receptors are located. For a long time, it was believed that ivermectin was contra-indicated in children under the age of five or who weighed less than 5 kg, as there was a fear of neurotoxicity, the drug possibly being able to cross the as yet not fully developed blood/brain barrier. However, evidence has emerged that is probably not the case.⁴⁴

In the human body, ivermectin exerts a peculiar and singular effect that remains poorly understood. The immune response to filarial infection is complex, involving Th2-type systems which counter infective L3 larvae and microfilariae, whereas a combination of Th1 and Th2 pathways are involved in resisting adult worms. It is believed that female adult worms are able to manipulate the immunoregulatory environment, possibly *via* interleukin 10 (IL-10) levels, to ensure the survival of their microfilarial offspring.⁴⁵ Ivermectin treatment of Onchocercal filarial infection causes the disappearance of microfilariae from the peripheral skin lymphatics. It does so relatively quickly and with long-lasting effect, while also inhibiting adult female worms from releasing additional microfilariae.⁴⁶ Dermal microfilarial loads are generally reduced by 78% within two days, and by some 98% two weeks after treatment. They remain at extremely low levels for about 12 months, with 70% of female worms slowly resuming production of microfilaria 3–4 months after treatment, but at an irreversibly curtailed 35% of original production.⁴⁷ Regular treatment consequently decreases incidence of infection, interrupts transmission and reduces morbidity and disability. However, the actual mechanism by which ivermectin exerts its effect on Onchocercal microfilariae remains unclear.⁴⁸ In binding to GUCI⁻, ivermectin disrupts neurotransmission that is regulated *via* these channels in nematodes. But in culture, the drug has little direct effect on microfilariae when administered at pharmacologically relevant concentrations. It is now believed that the drug actually disrupts the fundamental host-parasite equilibrium. The half-life of ivermectin in humans is

12–36 hours, while metabolites may persist for up to three days. As lowest levels of dermal microfilariae occur well after this timeframe, it suggests that not all microfilariae affected by ivermectin are killed in the first few days. This is augmented by reports that microfilariae migrate into deeper dermal layers, subcutaneous fat, connective tissue and lymph nodes following administration of the drug.⁴⁹⁾ The prevailing school of thought is that ivermectin actually interferes with the ability of microfilariae to evade the human immune system, resulting in the host's own immune response being able to overcome the immature worms and so kill them.⁵⁰⁾ Recently published research has indicated that GUCI⁻ activity is solely expressed in musculature surrounding the microfilarial excretory–secretory (ES) vesicle, suggesting that any compound originating from the ES vesicle is regulated by the activity. The addition of ivermectin markedly reduces the amount of a protein (which is postulated to play a role in helping the parasite elude the host's immune system) that is released from the ES in microfilariae.⁵¹⁾ The growing body of evidence supports the theory that the rapid microfilarial clearance following ivermectin treatment results not from the direct impact of the drug but *via* suppression of the ability of the parasite to secrete proteins that enable it to evade the host's natural immune defence mechanism.

Animal models have indicated conclusively that Th2 responses instil protective immunity against both L3 infective larvae and the microfilaria stage but that parasites are generally able to avoid these responses. This indicates that development of an effective vaccine may be possible, once a more comprehensive understanding of the process has been established.⁵²⁾ This overview may help explain the absence or comparatively slow development of drug resistance in the parasites in individuals, many of whom have been exposed to over 20 years of regular ivermectin treatment.

[Go to:](#)

Drug resistance

Soon after its use became widespread in animal health, ivermectin resistance began to appear, at first in small ruminants but also, more significantly in cattle parasites, especially *Cooperia* spp.⁵³⁾ It is well known that high-level resistance to ivermectin appears in free-living *Caenorhabditis elegans*.⁵⁴⁾ Thankfully, despite 30 years of constant worldwide use, there have been no reports of resistance in canine heartworms or among equine *Strongyloides* parasites. More importantly, despite some 22 years of constant monotherapy in humans, no convincing evidence of resistance in *Onchocerca volvulus* has yet been found, although there are indications that resistance may be starting to develop and that resistant parasites are being selected.^{55,56)}

[Go to:](#)

New horizons

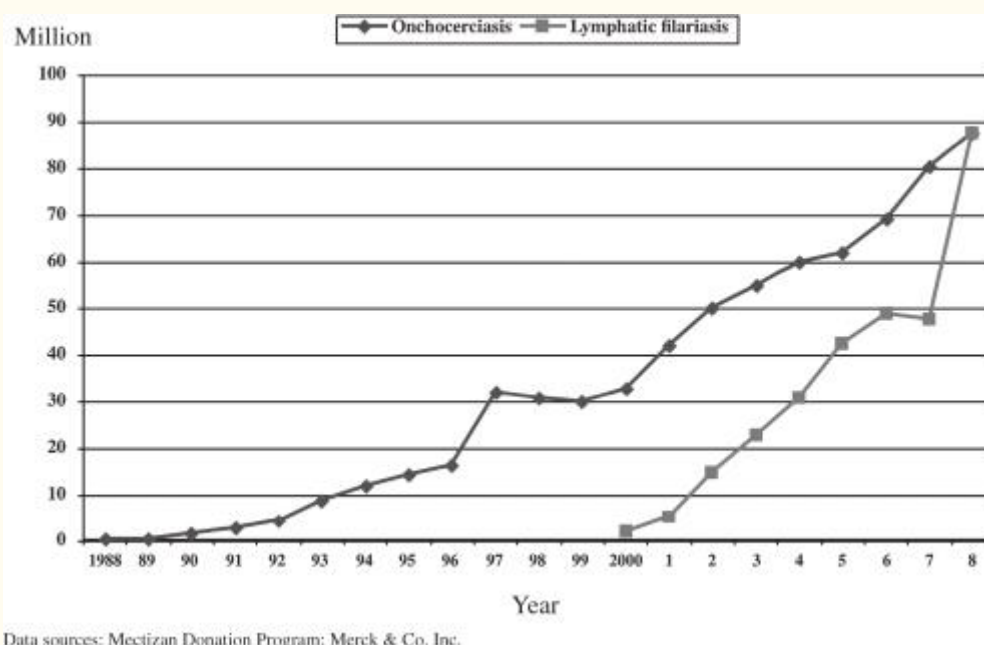
Ivermectin has continually proved to be astonishingly safe for human use. Indeed, it is such a safe drug, with minimal side effects, that it can be administered by non-medical staff and even illiterate individuals in remote rural communities, provided that they have had some very basic, appropriate training. This fact has helped contribute to the unsurpassed beneficial impact that the drug has had on human health and welfare around the globe, especially with regard to the campaign to fight Onchocerciasis.⁵⁷⁾

Today, ivermectin is being increasingly used worldwide to combat other diseases in humans, such as Strongyloidiasis (which infects some 35 million each year), scabies (which causes 300 million cases annually), Pediculosis, Gnathostomiasis and Myiasis—and new and promising properties and uses for ivermectin and other avermectin derivatives are continuing to be found.⁵⁸⁾ These include activity against another neglected tropical disease, Leishmaniasis.^{59,60)} Of perhaps even greater significance is the evidence that the use of ivermectin has both direct and indirect beneficial impact on improving community health. Studies of long-term treatment with ivermectin to control Onchocerciasis have shown that use of the drug is additionally associated with significant reduction in the prevalence of infection with any soil-transmitted helminth parasites (including *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm), most or all of which are deemed to be major causes of the morbidity arising from poor childhood nutrition and growth.⁶¹⁾ It is also known that the prevalence of head lice is markedly reduced in children taking ivermectin tablets⁶²⁾ and that scabies is

markedly reduced in populations taking the drug regularly.⁶³⁾ Above all, ivermectin has proved to be a medicine of choice for the world’s rural poor. In many underprivileged communities throughout the tropics, intestinal worms and parasitic skin diseases are extremely common and associated with significant morbidity. They usually co-exist, with many individuals infected with both ecto- and endoparasites.^{64,65)} Mass treatment of poly-parasitized populations is deemed to be the best means of control and ivermectin is the ideal drug for such interventions. A recent study in Brazil, using locally produced ivermectin, looked at the impact on internal helminthes and parasitic skin diseases. The researchers concluded that “mass treatment with ivermectin was an effective and safe means of reducing the prevalence of most of the parasitic diseases prevalent in a poor community in North-East Brazil. The effects of treatment lasted for a prolonged period of time”. This study also represented the first published report of human medical intervention using ivermectin that had not been produced by the hitherto traditional manufacturer, Merck & Co. Inc., the patent on the drug expiring in 1997.⁶⁶⁾

In reality, the renewed interest in fighting tropical diseases, including the involvement of the pharmaceutical industry, which has become increasingly evident over the past three decades, and which has saved lives and improved the welfare of billions of people, notably the poor and disadvantaged in the tropics, can be traced back to the 1987 introduction of ivermectin for use in humans. According to a recent report, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) data show that the global pharmaceutical industry provided over \$9.2 billion in health interventions (medicines and equipment) between 2000–2007 alone, benefitting 1.75 billion people worldwide.⁶⁷⁾ The hitherto unprecedented donation of ivermectin in 1987 can rightly be seen to be the origin of this philanthropic outpouring.

Since the inception of the Mectizan Donation Programme, Merck has donated well over 2.5 billion Mectizan® tablets for Onchocerciasis treatment, with in excess of 700 million treatments authorised. Currently, some 80–90 million people are taking the drug annually through MDA in Africa, Latin America and Yemen. A further 300 million total treatments have been approved for lymphatic filariasis, with around 90 million treatments being administered annually (Fig. (Fig.8).8). At present 33 countries are receiving ivermectin for Onchocerciasis and 15 for Lymphatic filariasis. Consequently, around US\$4 billion worth of ivermectin tablets have been donated to date. In 2010, Ecuador became the second country in the Americas to halt River Blindness transmission. It is hoped that transmission of the disease in the Western hemisphere will be stopped by 2012—a goal that will have been achieved thanks to twice-yearly MDA with ivermectin. Lymphatic filariasis is targeted for global elimination by 2020, and, if all goes well, Onchocerciasis may well be eliminated from Africa soon thereafter.



[Open in a separate window](#)

Figure 8.

Trend in ivermectin treatments approved (1988–2008).

It has, thus far, been a long and eventful journey from ivermectin's origins in Japanese soil. Fortunately, and contrary to the position seen with most antibiotics, despite several decades of monotherapy and occasional suboptimal responses observed in some individuals, there is no conclusive evidence that drug resistance is developing in human Onchocercal parasites. Not surprisingly, public health specialists worldwide are now calling for greater and more extensive use of ivermectin,⁶⁸ labelling MDA of the 'wonder drug' quite simply as "an underutilized public health strategy". In response, the Kitasato Institute has initiated a global collaboration to investigate all properties and potential of a range of ivermectin analogues, both individually and in combination, particularly with a view to having a ready-made alternative should resistance to current ivermectin monotherapy ever threaten ongoing disease elimination campaigns.

[Go to:](#)

Acknowledgement

We would like to thank Prof. W.C. Campbell for his valuable, long-term collaboration, including his critical reading of a draft of this paper and for his constructive comments.

[Go to:](#)

Profile

Satoshi Ōmura is Professor Emeritus of Kitasato University and Special Coordinator of the Drug Discovery Project from Natural Products. He was born in 1935 and received his Ph.D. in Pharmaceutical Sciences from the University of Tokyo in 1968 and in Chemistry from Tokyo University of Science in 1970. He held a Visiting Professor post at Wesleyan University in the USA before returning to the Kitasato Institute and being appointed as a Professor of the School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University in 1975. He served as President of The Kitasato Institute from 1990 to 2008. His research interests are the discovery of useful compounds from microorganisms, the biosynthesis and hybrid biosynthesis of new macrolide antibiotics, the breeding, genetic analysis, and mapping of *Streptomyces avermectinius*, the synthesis of novel semisynthetic macrolides, and the organic synthesis of new compounds. His work has led to the discovery of well over 400 new chemicals, several of which have become leading drugs that have improved the lives and welfare of billions of people worldwide. He is a recipient of the Japan Academy Prize (1990), ACS Nakanishi Prize (2000), ACS Ernest Guenther Award in the Chemistry of Natural Products (2005), ICID Hamao Umezawa Memorial Award (2007), Tetrahedron Prize (2010) and many other national and international awards. He is a member of the German Academy of Sciences Leopoldina (1992), National Academy of Sciences, USA (1999), the Japan Academy (2001), Institut de France, Académie des Sciences (2002), Russian Academy of Sciences (2004), and Chinese Academy of Engineering (2005), and is an honorary member of Royal Society of Chemistry (2006).



Andy Crump was born in the UK and graduated from universities in the UK and USA with degrees in Biological Sciences and Ecology/Ethology. His initial biological research work in the USA focussed on cold-tolerance and supercooling in insects, funded by the National Science Foundation as part of an investigation of the feasibility of freezing and reviving humans for possible space flight. This was followed by teaching and Environmental Impact Assessment work in the USA, and several years as a Research Biologist at Imperial College, London working on a UK government-supported project investigating the behaviour and biocontrol of tsetse flies. Since then, he has travelled, observed and reported, living and working in several countries in Europe, North America, Africa, Asia and the Pacific Islands.

During his career, he has devoted over 30 years toward developing expertise in all aspects of communications and Information Design, with a particular interest in visual and cultural literacy. He has carried out numerous video, photo and journalistic missions in Asia, Africa, Latin America and Oceania, including those undertaken after he was asked to help set up the audiovisual components of the Panos Institute in London (in 1988) and the TDR Image Library at the WHO in Geneva (in 1991), the latter quickly becoming the world's premier resource for still and moving images on all aspects of Neglected Tropical Diseases. An accomplished author and producer, his work in communications, especially in the science and health fields, is wide-ranging and diverse. During his time at the Panos Institute, well over a decade in the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) and for a wide variety of clients, his work has encompassed conceptualizing, researching, writing, scripting, and producing a wide range of books, articles, multimedia products and interactive packages, with the goal of disseminating scientific information to all varieties, and differing levels, of audience—utilizing a wide range of dissemination options, including scientific journals, the general press, reference books, technological journals and audiovisual media. He has also undertaken photojournalism presentations, exhibitions, and various electronic publishing activities (including video, television, CD-ROM and website projects). Clients have included NGOs, industry, academia, several UN bodies, the European Union, *etc.* He relocated to Tokyo in 2004 and has been involved with the Kitasato Institute and Kitasato University ever since. He currently lectures at Kitasato University, which has introduced Japan's first ever Science Communication course, as well as Keio University, and continues to work with many international partners and clients, including several UN agencies, continuing to create significant international partnerships in the process.



[Go to:](#)

References

- 1) Ōmura S., Crump A. (2005) The life and times of ivermectin: A success story. *Nat. Rev. Microbiol.* 2 (12), 984–989 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 2) Ōmura S. (2008) Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31, 91–98 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 3) Campbell, W.C. (1992) The genesis of the antiparasitic drug ivermectin. *In Inventive Minds* (eds. Weber, R.J. and Perkins, D.N.). Oxford University Press, New York, pp. 194–214. [[Google Scholar](#)]
- 4) Frost, L., Reich, M.R. and Fujisaki, T. (2002) A partnership for ivermectin: Social Worlds and Boundary Objects. *In Public-Private: Partnerships for Public Health* (ed. Reich, M.R.). Harvard University Press, Cambridge, Mass., pp. 87–114. [[Google Scholar](#)]
- 5) Tavis, L.A. (1997) River Blindness: The Merck Decision to Develop and Donate MECTIZAN. *In Power and Responsibility: Multinational Managers and Developing Country Concerns*. University of Notre Dame Press, Indiana, pp. 87–113. [[Google Scholar](#)]
- 6) Thylefors B. (2008) The Mectizan donation program. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 102 (Suppl. 1), 39–44 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7) Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartman R., Kong Y.L., Monaghan R.L., Olson G., Putter I., Tunac J.B., Wallick H., Stapley E.O., Oiwa R., Ōmura S. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organisms and fermentation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 361–367 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8) Miller T.W., Chalet L., Cole D.J., Cole L.J., Flor J.E., Goegleman R.T., Gullo V.P., Joshua H., Kempf A.J., Krellwitz W.R., Monaghan R.L., Ormond R.E., Wilson K.E., Albers-Schönberg G., Putter I. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 368–371 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 9) Egerton J.R., Ostlind D.A., Blair L.S., Eary C.H., Suhayda D., Cifelli S., Riek R.F., Campbell W. (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1A} component. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (3), 372–378 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 10) Chabala J.C., Mrozik H., Tolman R.L., Eskola P., Lusi A., Peterson L.H., Woods M.F., Fisher M.H., Campbell W.C. (1980) Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J. Med. Chem.* 23, 1134–1136 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11) Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albers-Schönberg G., Jacob T.A. (1983) Ivermectin: a potent antiparasitic agent. *Science* 221, 823–828 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 12) Burg, R.W. and Stapley, E.O. (1989) Isolation and characterization of the producing organism. In *Ivermectin and Abamectin* (ed. Campbell, W.C.). Springer, New York, pp. 24–32. [[Google Scholar](#)]
- 13) Grisi L., Massard C.L., Moya-Borja G.E., Pereira J.B. (2002) Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. *Hora Veterinária* 21, 8–10 [[Google Scholar](#)]
- 14) Ottesen E., Campbell W. (1994) Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* 34, 195–203 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 15) Eckholm E. (1989) Conquering an ancient scourge; river blindness. *N.Y. Times Mag.*, 20–27 (Jan 8, 1989). [[Google Scholar](#)]
- 16) UNESCO (2005) World Science Report (2005) UNESCO, Paris, p. 198. [[Google Scholar](#)]
- 17) WHO (2010) Onchocerciasis (<http://www.who.int/topics/onchocerciasis/en/>).
- 18) Taylor H.R., Pacqué M., Muñoz B., Greene B.M. (1990) Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *This Week in Science* 250 (5 October), 116–118 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 19) WHO (1995) Onchocerciasis and its control. Report of a WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control Technical Report Series, No. 852 World Health Organization, Geneva, pp. 1–110. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 20) WHO/TDR (1995) Tropical Disease Research: Progress 1975–94. WHO, Geneva, p. 95. [[Google Scholar](#)]
- 21) Denham, D.A. and Barrett, J. (1987) The chemotherapy of filarial nematode infections of man: aspirations and problems. In *Chemotherapy of Tropical Diseases: The problem and the challenge* (ed. Hooper, M.). John Wiley & Sons. Ltd., pp. 45–68. [[Google Scholar](#)]
- 22) Duke B.O. (1962) Experimental transmission of *Onchocerca volvulus* to chimpanzees. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 56, 271 [[Google Scholar](#)]
- 23) Duke B.O. (1977) The effects of some drugs—pentamidine, stibocaptate, Hoechst 33258, F 151, compound ‘E’ and Nifurtimox—on *Onchocerca volvulus* in chimpanzees. *Tropenmed. Parasitol.* 28 (4), 447–455 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 24) Fujisaki, T. and Reich, M. (1998) TDR’s contribution to the development of ivermectin for onchocerciasis. TDR, Geneva (TDR/ER/RD/98.3). [[Google Scholar](#)]
- 25) WHO/TDR (1976) Participation of the Pharmaceutical sector (TDR/WP/76.30).
- 26) Lucas, A.O. (2002) Public-private partnerships: illustrative examples. In *Public-Private Partnerships for Public Health* (ed. Reich M.). Harvard University Press, Cambridge, Mass., pp. 19–39. [[Google Scholar](#)]
- 27) Campbell W.C. (1991) Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans. *Annu. Rev. Microbiol.* 45, 445–474 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 28) Sturchio, J.L. (1992) The Decision to Donate Mectizan: Historical Background. Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, USA (unpublished document). [[Google Scholar](#)]
- 29) Aziz M.A., Diallo S., Diop I.M., Larivière M., Porta M. (1982) Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet* 2, 171–173 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 30) Coulaud J.P., Larivière M., Gervais M.C., Gaxotte P., Aziz A., Deluol A.M., Cenac J. (1983) Treatment of human onchocerciasis with ivermectin. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 76, 681–688 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 31) Telex from Robert D. Fluss of Merck & Co. Inc’s Division of International Public Affairs sent to the Director of WHO/TDR, Dr Adetokunbo Lucas, on 20 June, 1986.
- 32) Campbell W.C. (2010) History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. In *The Chemotherapy of Parasitic Diseases: Macrocyclic*

- Lactones. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11 (In press) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 33) Awadzi K. (1980) The chemotherapy of onchocerciasis II: Quantification of the clinical reaction to microfilaricides. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 74 (2), 189–197 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 34) Dadzie K.Y., Bird A.C., Awadzi K., Schulz-Key H., Gilles H.M., Aziz M.A. (1987) Ocular findings in a double-blind study of ivermectin versus diethylcarbamazine versus placebo in the treatment of onchocerciasis. *Br. J. Ophthalmol.* 71, 78–85 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 35) Larivière M., Aziz M., Weimann D., Ginoux J., Gaxotte P., Vingtain P., Beauvais B., Derouin F., Schulz-Key H., Basset D., Sarfati C. (1985) Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. *Lancet* 326, 174–177 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 36) Diallo S., Aziz M.A., Ndir O., Badiane S., Bah I.B., Gaye O. (1987) Dose-ranging study of ivermectin in the treatment of Filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. *Lancet* (320), 1030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 37) Kumaraswami V., Ottesen E.A., Vijayasekran V. (1988) Ivermectin for treatment of *Wuchereria bancrofti* filariasis: efficacy and adverse reactions. *JAMA* 259, 3150–3153 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 38) Ottesen E.A., Kumaraswami V., Vijayasekran V. (1990) A controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis. *N. Engl. J. Med.* 322, 1113–1117 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 39) Richards F.O., Jr., Eberhard M.L., Bryan R.T., Mcneeley D.F., Lammie P.J., Mcneeley M.B., Bernard Y., Hightower A.W., Spencer H.C. (1991) Comparison of high-dose ivermectin and diethylcarbamazine for activity against Bancroftian filariasis in Haiti. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44, 3–10 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 40) WHO (1997) World Health Assembly Resolution WHA 50.29 (http://www.who.int/lymphatic_filariasis/resources/WHA_50%2029.pdf).
- 41) Turner, M. and Schaeffer, J.M. (1989) Mode of action of ivermectin. In *Ivermectin and Avermectin* (ed. Campbell, W.). Springer-verlag, New York, pp. 73–88. [[Google Scholar](#)]
- 42) Campbell W.C. (1985) Ivermectin: an update. *Parasitol. Today* 1, 10–16 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 43) Omura, S. (2002) Mode of action of avermectin. In *Macrolide antibiotics; Chemistry, Biology & Practice* (2nd Edition) (ed. Omura, S.). Academic Press, San Diego, pp. 571–575. [[Google Scholar](#)]
- 44) del Mar Saez-De-Ocariz M., McKinster C.D., Orozco-Covarrubias L., Tamayo-Sánchez L., Ruiz-Maldonado R. (2002) Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin. Exp. Dermatol.* 27, 264–267 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 45) Maizels R.M., Lawrence R.A. (1991) Immunological tolerance: the key feature in human filariasis? *Parasitol. Today* 7, 271–276 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 46) Taylor H.R., Greene B.M. (1989) The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 41, 460–466 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 47) Plaisier A.P., Alley E.S., Boatman B.A., Van Oortmarssen G.J., Remme H., De Vlas S.J., Bonneux L., Habbema J.D. (1995) Irreversible effects of ivermectin on adult parasites in onchocerciasis patients in the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *J. Infect. Dis.* 172, 204–210 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 48) Basáñez M.-G., Pion S.D., Boakes E., Filipe J.A., Churcher T.S., Boussinesq M. (2008) Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 8 (5), 310–322 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 49) Duke B.O., Soula G., Zea-Flores G., Bratthauer G.L., Doumbo O. (1991) Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 42, 25–30 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 50) Mackenzie C.D., Geary T.G., Gerlach J.A. (2003) Possible pathogenic pathways in the adverse clinical events seen following ivermectin administrations in onchocerciasis patients. *Filaria J.* 2 (Suppl. 1), S5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 51) Moreno Y., Nabhan J.F., Solomon J., MacKenzie C.D., Geary T.G. (2010) Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107 (46), 20120–20125 (doi:10.1073/pnas.1011983107). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 52) Allen J.E., Adjei O., Bain O., Hoerauf A., Hoffmann W.H., Makepeace B.L., Schulz-Key H., Tanya V.N., Trees A.J., Wanji S., Taylor D.W. (2008) Of mice, cattle and humans: The immunology and treatment of River Blindness. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (4), e217 (doi:10.1371.pntd.0000217). [[PMC free](#)]

[article](#) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 53) Kaplan R.M. (2004) Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 20, 477–481 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 54) Dent J.A. (2000) The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2674–2679 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 55) Wolstenholme A.J. (2004) Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol.* 20, 469–476 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 56) Lustigman S., McCarter J.P. (2007) Ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*: Toward a genetic basis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 1 (1), e76 (doi:10.1371/journal.pntd.0000076). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 57) Ōmura, S. and Crump, A. (2009) Community-directed intervention: replicating Japan's health successes in Africa? In *Innovating for the health of all. Global Forum Update on Research for Health* (6), Global Forum for Health Research, Geneva, pp. 87–90. [[Google Scholar](#)]
- 58) Geary T.G. (2005) Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends Parasitol.* 21 (11), 530–532 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 59) dos Santos A.R., Falcão C.A., Muzitano M.F., Kaiser C.R., Rossi-Bergmann B., Férézou J.P. (2009) Ivermectin-derived leishmanicidal compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2), 496–502 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 60) Pitterna T., Cassayre J., Hüter O.F., Jung P.M., Maienfisch P., Kessabi F.M., Quaranta L., Tobler H. (2009) New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (12), 4085–4095 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 61) Moncayo A.L., Vaca M., Amorim L., Rodriguez A., Erazo S., Oviedo G., Quinzo I., Padilla M., Chico M., Lovato R., Gomez E., Barreto L.B., Cooper P.J. (2008) Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (9), e293 (doi:10.1371/journal.pntd.000293). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 62) Dunne C.L., Malone C.J., Whitworth J.A. (1991) A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of Man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85, 550–551 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 63) Bockarie M.J., Alexander N.D., Kazura J.W., Bockarie F., Griffin L., Alpers M.P. (2000) Treatment with ivermectin reduces the high prevalence of scabies in a village in Papua New Guinea. *Acta Trop.* 75, 127–130 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 64) Albonico M., Crompton D.W., Savioli L. (1999) Control strategies for human intestinal nematode infections. *Adv. Parasitol.* 42, 277–341 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 65) Heukelbach J. (2004) Ectoparasites—the underestimated realm. *Lancet* 363, 889–891 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 66) Heukelbach J., Winter B., Wilcke T., Muehlen M., Albrecht S., de Oliveira F.A., Kerr-Pontes L.R., Liesenfeld O., Feldmeier H. (2004) Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bull. World Health Organ.* 82 (8), 559–636 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 67) Editorial (2010) *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 244 (doi:10.1038/nrmicro2345). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 68) Speare R., Durrheim D. (2004) Mass treatment with ivermectin: an underutilized public health strategy. *Bull. World Health Organ.* 82 (8), 559–636 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences are provided here
courtesy of **The Japan Academy**

Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043740/>
20211110 DT (<https://stopreset.ch>)