

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

|                          |             |                    |   |
|--------------------------|-------------|--------------------|---|
| AWMF-Leitlinien-Register | Nr. 042/004 | Entwicklungsstufe: | 1 |
|--------------------------|-------------|--------------------|---|

# Diagnostik und Therapie der viszeralen Leishmaniasis (Kala-Azar)

## Zielgruppe und Zweck der Leitlinie

Es ist Anliegen der DTG, mit dieser Leitlinie den (Fach-) Arzt bei seinen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen zu unterstützen. Sie ist gedacht für Ärzte ohne die Zusatzbezeichnung "Tropenmedizin", die differenzialdiagnostisch oder therapeutisch mit Patienten mit einer Kala-Azar konfrontiert sind.

Es ist die dezidierte Meinung der DTG, dass seltene Krankheiten tropischer und subtropischer Länder in tropenmedizinischen Einrichtungen versorgt werden sollten. Einerseits ist dort die notwendige Expertise vorhanden, andererseits kann eine optimale Therapie nur dann durchgeführt werden, wenn kontinuierlich Erfahrungen mit einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit tropenmedizinischen Erkrankungen gemacht werden. Es sollte daher bei Patienten mit viszeraler Leishmaniasis nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufzunehmen um zu klären, ob der Patient dorthin verlegt werden sollte ([www.dtg.org](http://www.dtg.org), externer Link).

Die Fragen der Diagnostik werden im Wesentlichen bezüglich ihrer Therapierelevanz berücksichtigt. Die Maßnahmen zu Herbeiführung des Konsens sind am Ende aufgeführt.

## Steckbrief der Erkrankung

Verschiedene Protozoen-Spezies des Genus *Leishmania* verursachen eine Reihe von Krankheitsbildern, die nach den Hauptmanifestationsorganen klassifiziert werden in

- viszerale Leishmaniasis (VL) oder Kala-Azar
- kutane Leishmaniasis (CL) und
- mukokutane Leishmaniasis (MCL)

Gegenstand der vorliegenden Leitlinie ist die viszerale Leishmaniasis (VL).

**Erreger:** *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, auch viszerotrope Formen bei *L. amazonensis*, *L. mexicana* und *L. tropica*

**Übertragung:** Die Leishmanien werden durch Phlebotomen (Schmetterlingsmücken) von Tieren, wie Hunden und kleinen Nagetieren, die als Reservoir dienen, auf den Menschen übertragen (Zoonose), seltener von Mensch zu Mensch. In Einzelfällen kann die Infektion auch von asymptomatischen Trägern vertikal, also prä- oder perinatal von der Mutter auf ihr Kind, oder horizontal von Blut- und Organ Spendern übertragen werden. Auch bei Arbeiten mit Parasitenkulturen kann es durch versehentliche Inokulationen von Parasitenstadien zur Infektion mit Leishmanien kommen.

### Inkubationszeit:

- Wochen bis Monate (Streubreite 10 Tage bis 2 Jahre)
- Reaktivierungen latenter Infektionen bei Immunsuppression jederzeit lebenslang möglich

**Epidemiologie:** Die Verbreitungsgebiete (*entscheidender anamnestisch eruierbarer Risikofaktor für die Diagnose einer VL*) sind der Indische Subkontinent, Pakistan, Nepal, Zentral- und SW-Asien, China, N- und Subsahara-Afrika, der Nahe und Mittlere Osten, die Mittelmeer-Anrainerstaaten und Lateinamerika. Dabei stammen 90% aller global gemeldeten VL-Fälle aus Bangladesch, Indien, Nepal, Sudan und Brasilien. Derzeit

weltweit ca. 500.000 neue Fälle pro Jahr (Inzidenz).

**Klinische Epidemiologie:** Subklinische Verläufe und Spontanheilungen sind bei *Leishmania infantum*-Infektionen (Mittelmeerraum!) und bei *Leishmania chagasi*-Infektionen (Südamerika) häufiger als klinisch manifeste Erkrankungen. *Leishmania donovani*-Infektionen verlaufen dagegen meist klinisch manifest. Jedoch weisen alle klinisch als VL verlaufende Erkrankungen unbehandelt eine hohe Letalität auf. Bei Präsentation stehen unspezifische Allgemeinsymptome im Vordergrund wie täglich auftretendes, häufig zweigipfliges, Fieber, Leistungseinschränkung, ungewollter Gewichtsverlust sowie abdominelle Beschwerden durch Milzvergrößerung, Husten, Diarrhoe. Typisch, wenngleich nicht spezifisch ist die Trias (Hepato-) Splenomegalie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie. Je nach Ausmaß der Knochenmarksuppression können Blutungen sowie bakterielle bis septische Erkrankungen im Vordergrund stehen.

**Risikogruppen:** Reisende nach Aufenthalt in Endemiegebieten, ausländische Mitbürger, Migranten, Asylsuchende, Flüchtlinge aus Endemiegebieten; HIV-infizierte Personen (opportunistische Infektion)

## Diagnostik

### 1. Wann sollte eine Diagnostik auf eine viszerale Leishmaniasis veranlasst werden?

Bei jedem Patienten, der

- aus einem Endemiegebiet stammt oder sich dort aufgehalten hat
- **und** in den letzten Wochen bis Monaten (im Extremfall Intervall jedoch 30 Tage bis mehrere Jahre) von dort eingereist oder zurückgekehrt ist

**und**

- Fieber aufweist
- **oder** eine Hepatosplenomegalie aufweist
- **oder** eine Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie (bzw. Panzytopenie) aufweist

**oder**

- der eine bekannte HIV-Infektion hat
- **und** ein unklares Krankheitsbild aufweist

**Immer zu beachten:**

"Verpasste" Diagnosen finden sich im Klientel "onkologischer" Patienten und bei Patienten mit "unklarem" Fieber.

### 2. Wer kann die Diagnostik durchführen?

- Diagnostik, die auf indirekter "Evidenz" beruht (**immunologische Diagnose**): jeder Arzt, der Zugang zu einem ausgewiesenen Labor für die Serodiagnostik der VL hat
- Diagnostik, die auf direkter "Evidenz" beruht (**direkter Parasitennachweis**): jeder Arzt, der das erforderliche Material entnehmen kann (Milz- oder Lebergewebe, Knochenmark) und Zugang zu einem ausgewiesenen Labor für die Kultivierung, den mikroskopischen Nachweis des Parasiten oder den molekularbiologischen Nachweis spezifischer DNA hat.

### 3. Notwendige Basisdiagnostik

Aspiration von Knochenmark (Prothrombinzeit- und Thrombozyten-Bestimmung vor Punktion!), Verarbeitung der Probe in einem darin ausgewiesenen Labor:

- Färbung der Ausstriche mit Giemsa, Wright oder Leishman-Farbstoff, mikroskopischer Nachweis der Erreger
- wenn Mikroskopie negativ (oder gleich im ersten Schritt): Nachweis Leishmanien-spezifischer Nukleinsäure mittels PCR

Bei HIV-positiven Patienten kann zuvor versucht werden, die Leishmanien fluoreszenz-mikroskopisch in der Buffy Coat-Schicht aus peripheren Blut nachzuweisen (Sensitivität etwa 70%, oder mittels PCR aus EDTA-Blut (Sensitivität nicht genau bekannt).

Serologische Untersuchungsmethoden können ergänzend eingesetzt werden, haben aber Limitationen,

insbesondere der Spezifität:

- falsch-positive Resultate werden gefunden bei kutaner und mukokutaner Leishmaniasis, südamerikanischer Trypanosomiasis (Chagas Krankheit) und afrikanischer Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) sowie gelegentlich bei Schistosomiasis, Malaria, Tuberkulose und Lepra (ggf. Differenzierung durch Immunoblot)
- asymptomatisch Infizierte weisen ebenfalls positive Reaktionen auf
- Patienten mit zurückliegenden asymptomatischen Infektionen und nach therapierten Erkrankungen können über lange Zeit positive serologische Resultate aufweisen

aber auch der Sensitivität:

- falsch-negative Resultate sind gehäuft bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Koinfektion (in bis zu 50%)

In Einzelfällen kann bei typischer klinischer Symptomatik ein positiver Befund in der Serologie vorliegen, der Erregernachweis (sowohl Mikroskopie als auch PCR) aber negativ sein - in diesen Fällen sollte mit einer tropenmedizinischen Einrichtung Kontakt aufgenommen werden.

#### 4. Notwendige weitere Diagnostik bei Nachweis einer viszeralen Leishmaniasis

Wenn eine viszerale Leishmaniasis diagnostiziert wird, sollten das Ausmaß des Organbefalls festgestellt und eventuelle Sekundärinfektionen erkannt werden:

- grosses Blutbild (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)
- plasmatische Gerinnung (Prothrombinzeit erniedrigt)
- Transaminasen, Bilirubin
- Serumkreatinin oder Cystatin C, Elektrolyte (für spätere Kontrollen unter Therapie)
- Eiweisselektrophorese (Albumin erniedrigt; Globuline erhöht)
- Ultraschall des Abdomens (Hepatomegalie; Milz evtl. drastisch vergrößert)
- Röntgen-Thorax (Ausschluss zusätzlicher Tuberkulose)
- HIV-Test (mit Einverständnis des Patienten)

#### 5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

PCR aus dem Blut ebenfalls möglich, Methode aber bisher insgesamt unzureichend evaluiert. Ein Erregernachweis (mikroskopisch, PCR) ist auch möglich aus Biopsien bzw. Punktionen von Lymphknoten, Leber oder Milz. Leishmanien können mit geeigneten Kultivierungsmethoden aus Knochenmark und anderen Organbiopsaten angezüchtet werden (gelingt nur in einem Teil der Fälle).

#### 6. Überflüssige Diagnostik

-

## Therapie

### 1. Einordnung in Therapiegruppe

Grundsätzlich wird die Therapie medikamentös durchgeführt.

### 2. Notwendige Therapie

**Mittel erster Wahl: Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)**

**Substanz:** Gehört zu der Gruppe der Lipid-assoziierten Amphotericine. Diese werden von Makrophagen aufgenommen und bringen damit Amphotericin B direkt an den Ort der Infektion. Es werden sehr hohe Spiegel in Leber und Milz erzielt. Die Toxizität ist im Vergleich zu Amphotericin B geringer.

**Dosierung:** Die Gesamtdosis beträgt 20-30 mg/kg, verteilt auf mindestens 5 Einzeldosen von jeweils 3-4 mg/kg über einen Zeitraum von 10-21 Tagen (z.B. 3-4 mg/kg täglich am Tag 0,1,2,3,4 und 10).

**Route:** i.v. (Infusion über mehrere Stunden)

**Kontraindikationen:** bekannte Überempfindlichkeit

**Schwangerschaft und Stillzeit:** In der Schwangerschaft sind potentielle Risiken gegenüber dem erzielbaren Nutzen abzuwägen. Bei Verabreichung in der Stillzeit sollte abgestellt werden.

**Nebenwirkungen:** Deutlich weniger/schwächer als bei Amphotericin B.

Überempfindlichkeitsreaktionen, Nierenfunktionsstörungen selten und nach bisherigen Erfahrungen keine

Notwendigkeit das Medikament abzusetzen, selten reversibler Anstieg von Leberenzymen, in Einzelfällen Blutbildveränderungen, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, insbes. Rückenschmerzen unter Infusion des Medikamentes, Thrombophlebitis

**Therapiekosten:** Medikament kann als Sonderentgelt abgerechnet werden.

### **Mittel zweiter Wahl: Miltefosine**

**Substanz:** Miltefosine (Impavido<sup>®</sup>) ist ein Alkylphosphocholin, das ursprünglich zur Tumorthherapie entwickelt wurde. Der biochemische Wirkungsmechanismus ist unklar. **Dosierung:** tägliche Dosis von 1,5 bis 2,5 mg/kg KG oral. Behandlungsdauer 28 Tage. Die Kapseln sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Miltefosine gibt es in den Wirkstärken 10 mg und 50 mg. Beide Stärken gibt es in einer Packungsgröße von 56 Kapseln. Die Packungseinheit 28 Kapseln gibt es nur für die 50 mg.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, bereits bestehende schwere Schädigung der Leber- oder der Nierenfunktion, Sjögren-Larsson-Syndrom (seltener Fettstoffwechsel-Defekt)

**Schwangerschaft, Stillzeit:** kontraindiziert, Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Miltefosin in die Muttermilch übergeht. Impavido<sup>®</sup> soll von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

**Nebenwirkungen:** am häufigsten sind vorübergehende gastrointestinale Störungen, Erbrechen, Durchfall und Erhöhung der Leberenzyme und des Serumkreatinins.

### **Mittel dritter Wahl: Fünfwertige Antimone**

#### **Substanzen:**

Antimonverbindungen:

- Natrium Stibogluconat (Pentostam<sup>®</sup>) enthält 100 mg SbV/ml
- Meglumin Antimoniat (Glucantime<sup>®</sup>) enthält 85 mg SbV/ml

**Dosierung:** tägliche Einzeldosis von 20 mg SbV/kg. Behandlungsdauer 28 Tage

**Route:** i.v. oder i.m. (i.v. weniger schmerzhaft als i.m.)

**Kontraindikationen:** schwere Nieren-, Herz oder Lebererkrankungen

**Schwangerschaft und Stillzeit:** In der Schwangerschaft sind potentielle Risiken gegenüber dem erzielbaren Nutzen abzuwägen. Bei Verabreichung in der Stillzeit sollte abgestellt werden.

**Resistenzen:** primäre Resistenzen ca. 1 % der Patienten in afrikanischen Endemiegebieten und ca. 10-30 % in Indien

**Nebenwirkungen:** Die Toxizität ist mit der kumulativen SbV-Dosis assoziiert. Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, abdominelle Symptomatik (möglicherweise hinweisend auf eine Pankreatitis), Kopfschmerzen, reversible periphere Neuropathie, Lebertransaminasenerhöhung (GOT), chemische Pankreatitis (Amylase, Lipase im Serum erhöht), Abnahme (selten) von Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, elektrokardiographische Veränderungen (konkave ST-Segmente, Verlängerung der QTc-Zeit), Herzrhythmusstörungen. Die Patienten sollen während der Therapie keinen Alkohol trinken.

## **3. Überwachung unter laufender Therapie**

### **Liposomales Amphotericin B (AmBisome<sup>®</sup>)**

Nierenfunktion und Elektrolyte zweimal pro Woche

Therapie abbrechen bei:

- Hypokaliämie < 3,2 mmol/l
- Anstieg des Kreatinins oder des Cystatins C > 50% des Ausgangswertes

### **Mittel zweiter Wahl: Miltefosine**

Leber- und Nierenfunktion wöchentlich

Therapie abbrechen bei:

- Anstieg des Kreatinins oder des Cystatins C > 50% des Ausgangswertes
- Anstieg der Transaminasen auf > 3fache des oberen Normwertes

### **Fünfwertige Antimone**

Blutbild, Lebertransaminasen, Amylase, Lipase einmal pro Woche und EKG zweimal pro Woche.

Therapie abbrechen bei:

- ST-Senkungen
- QT-Verlängerungen > 500 msec

- Arrhythmien
- Anstieg der Transaminasen auf > 3fache des oberen Normwertes
- Anstieg von Amylase oder Lipase auf > 2fache des oberen Normalwertes

### Überwachung der Therapie und des Therapieerfolgs

- Spricht die Therapie an, ist der Patient innerhalb einer Woche entfiebert und weitere pathologische klinische und Laborparameter bessern sich innerhalb von 2 Wochen.
- Die Patienten müssen informiert werden, sich bei erneutem Fieber, Lymphknotenschwellungen oder unklarer anderer Symptomatik wieder vorzustellen.
- Regelmäßige Nachkontrollen sollten nach 3, 6 und 12 Monate durchgeführt werden. Dabei kann eine leichte Splenomegalie noch über mehrere Monate vorhanden sein. Nach 6-12 Monaten sollten die Leishmanien IFAT-Titer abfallen. Die meisten Rückfälle werden innerhalb von 6 Monaten beobachtet (< 5% bei Immunkompetenten, > 80% bei HIV-Patienten). Körpergewicht, Milzgröße, Blutbild, Serum-Albumin und BSG sind sensitive Parameter für Rückfälle.
- Bei erfolgreicher Therapie sind keine amastigoten Zellen im Knochenmark mehr nachweisbar. Bei vorzeitig abgebrochenem Therapieschema (z.B. aufgrund von Toxizität) oder bei nicht vollständiger Rückbildung der Klinik bzw. bei Verdacht eines Rückfalles ist eine Überprüfung des Therapieerfolgs durch Knochenmarksaspiration erforderlich.

### 4. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

Diese Medikamente werden nur erwähnt, da sie unter hiesigen therapeutischen und ökonomischen Bedingungen zur Therapie der VL zwar nicht zum Einsatz kommen; aber in anderen Ländern noch eingesetzt werden und auch eine Bedeutung in der Rezidivprophylaxe bei HIV-Patienten haben:

- Amphotericin B: toxischer als liposomales Amphotericin B
- Aminosidinsulfat (Paromomycin): evtl. synergistischer Effekt mit Antimon-Präparaten
- Pentamidin: keine verlässliche kurative Wirksamkeit bei VL; in hoher und langer Dosierung toxischer als Antimon-Präparat
- Ketoconazol/Itraconazol: keine verlässliche kurative Wirksamkeit bei VL
- Allopurinol: keine verlässliche kurative Wirksamkeit bei VL; evtl. synergistischer Effekt mit Antimon-Präparaten
- Interferon-g: zusätzlich zu Antimon-Präparaten: verbessert möglicherweise die Heilungsrate nach Rückfall

### 5. Überflüssige Therapie

-

### 6. Wann stationär, wann ambulant

Die medikamentöse Behandlung sollte grundsätzlich stationär erfolgen, wenn intravenös behandelt wird, eine orale Therapie mit Miltefosine kann möglicherweise auch ambulant erfolgen.

### 7. Besondere Patientengruppen

#### Besonderheiten bei Kindern

Therapie mit liposomalem Amphotericin B in geringerer Dosierung als bei Erwachsenen:

- bei Herkunft aus der Alten Welt: 3 mg/kg KG pro Tag von Tag 1 bis Tag 4 und am Tag 10
- bei Herkunft aus der Neuen Welt: 3-4 mg/kg pro Tag von Tag 1 bis Tag 10

Therapie mit Miltefosine ab 3 Jahre zugelassen: Dosisanpassung anhand des Körpergewichtes, 2,5 mg pro kg KG auf volle 10 mg auf- oder abgerundet sollten nicht überschritten werden.

#### Besonderheiten bei Schwangeren

kein Miltefosine

#### Besonderheiten bei Organtransplantierten

Immunsuppression nach Organtransplantation kann das Risiko erhöhen, an einer Leishmaniasis zu erkranken. Die Therapie sollte mit liposomalem Amphotericin B durchgeführt werden.

#### HIV-Patienten

Liposomales Amphotericin B hat initial hohe Heilungsrate (100%) im Vergleich zu Antimonpräparaten (50%). Dennoch Rezidive auch bei Amphotericin B - Behandelten. Erhaltungstherapie zur Verhinderung von

Rezidiven: 3 mg/kg liposomales Amphotericin B alle 3 Wochen

Bei immungeschwächten Patienten soll Miltefosine nur nach Versagen einer Behandlung mit liposomalem Amphotericin B angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen bei solchen Patienten vorliegen.

Zu beachten ist, dass bei einem Relapse auch kutane Manifestationen auftreten können.

## Literatur:

- Aguado, J. M., C. Lumbreras, et al. (2004). "Assessment of nephrotoxicity in patients receiving amphotericin B lipid complex: a pharmacovigilance study in Spain." *Clin Microbiol Infect* 10(9): 785-90.
- Alexander, B. D. and J. R. Wingard (2005). "Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients." *Clin Infect Dis* 40 Suppl 6: S414-21.
- Anabwani, G. M., J. A. Ngira, et al. (1983). "Comparison of two dosage schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya." *Lancet* 1(8318): 210-3.
- Barratt, G., P. Legrand (2005). "Comparison of the efficacy and pharmacology of formulations of amphotericin B used in treatment of leishmaniasis." *Curr Opin Infect Dis*. 18(6):527-30
- Bhattacharya, S. K., T. K. Jha, et al. (2004). "Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India." *Clin Infect Dis* 38(2): 217-21.
- Bodhe, P.V., R.N. Kotwani et al. (1999) Dose-ranging studies on liposomal amphotericin B (L-AMP-LRC-1) in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 93(3):314-8.
- Calza L. et al. (2004). "Disseminated cutaneous leishmaniasis after visceral disease in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 50(3):461-5
- Cascio, A., L. di Martino et al.: (2004) "A 6 day course of liposomal amphotericin B in the treatment of infantile visceral leishmaniasis: the Italian experience. *J Antimicrob Chemother* 54:217-220
- Chulay, J. D., S. M. Bhatt, et al. (1983). "A comparison of three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya." *J Infect Dis* 148(1): 148-55.
- Das, V.N., A. Ranjan et al.. A randomized clinical trial of low dosage combination of pentamidine and allopurinol in the treatment of antimony unresponsive cases of visceral leishmaniasis.
- Davidson, R.L. et al. (2004). "Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial." *Q J Med*. 87(2):75-81.
- Davidson, R. N., L. di Martino, et al. (1996). "Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome)." *Clin Infect Dis* 22(6): 938-43.
- Dietze, R, E.P. Milan et al. (1993). Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of amphotericin B. *Clin Inf Dis* 17:981-6
- Dietze, R., S. M. Fagundes, et al. (1995). "Treatment of kala-azar in Brazil with Amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(3): 309-11.
- di Martino, L. et al. (1997). "Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B." *J Pediatr*. 131(2):271-7.
- Eriksson, U., B. Seifert, et al. (2001). "Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial." *BMJ* 322(7286): 579-82.
- Figueras-Nadal, M.C. et al. (2003). "Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes." *An Pediatr (Barc)*. 59(6):535-40.
- Girois, S. B., F. Chapuis, et al. (2005). "Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24(2): 119-30.
- Herwaldt, B. L. and J. D. Berman (1992). "Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies." *Am J Trop Med Hyg* 46(3): 296-306.
- Jha, T.K. (1983). Evaluation of diamidine compound (pentamidine isethionate) in the treatment resistant cases of kala-azar occurring in North Bihar, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 77(2):167-70.
- Jha, T.K., P. Oliario et al. (1998) Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *BMJ*. 316(7139):1200-5.
- Jha, T.K., N.K. Singh et al. (1991) Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial. *J Assoc Physicians India*. 39(4):314-6.
- Jha, T. K., S. Sundar, et al. (1999). "Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis." *N Engl J Med* 341(24): 1795-800
- Kafetzis, D.A., I.M. Veilissario et al. (2005) "Treatment of pediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds?". *Int J Antimicrob Ag* 25; 26-30
- Karki, P., S. Koirala, et al. (1998). "A thirty day course of sodium stibogluconate for treatment of kala-azar in Nepal." *SE J Trop Med Hyg* 29: 154-158.
- Laguna, F., S. Videla, et al. (2003). "Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study." *J Antimicrob Chemother* 52(3): 464-8.
- Lira, R., S. Sundar, et al. (1999). "Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of *Leishmania donovani*." *J Infect Dis* 180(2): 564-7.
- Lopez-Velez, R. et al. (2004). "Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients." *J Antimicrob Chemother*. 53(3):540-3.
- Maggi, P. et al. (2004). Leishmaniasis in patients with chronic renal failure: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *J Nephrol*. 2004 17(2):296-301
- Minodier, R., S. Robert et al.: (2005) "Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse." *Arch Pediatr* 12:1102-1108
- Mishra, M., U.K. Biswas et al. (1994) Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. *Lancet*. 344(8937): 599-600.
- Mishra, M., U. K. Biswas, et al. (1992). "Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar." *Lancet* 340(8830): 1256-7.
- Montana, M et al. (2004). "L'amphotericine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale: à propos de cinq cas." *Pathol Biol (Paris)*. 52(2):66-75.
- Moore, E., D. O'Flaherty et al. (2001) : Comparison of generic and proprietary sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Bull World Health Organ*;79(5):388-93.
- Oliario, P.L., P.J. Guerin et al. (2005) Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis*. 5(12):763-74.
- Pagliano, P., N. Carannante et al. (2005) "Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature." *J Antimicrob Chemother* 55:229-233
- Ritmeijer, K. H. Veeken et al. (2001) Ethiopian visceral leishmaniasis: generic and proprietary sodium stibogluconate are equivalent; HIV co-infected patients have a poor outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;95(6):668-72
- Schraner, C. et al. (2005). "Successful treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV-1". *Clin Infect Dis* 40(12):e120-4.
- Seaman J, C. Boer et al. (1995) Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clin Inf Dis* 21:188-93
- Sindermann, H., K. R. Engel, et al. (2004). "Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection." *Clin Infect Dis* 39(10): 1520-3.
- Sundar, S., G. Agrawal, et al. (2001). "Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomised trial." *BMJ* 323(7310): 419-22.
- Sundar, S., N. K. Agrawal, et al. (1997). "Short-course, low-dose amphotericin B lipid complex therapy for visceral leishmaniasis unresponsive to

- antimony." *Ann Intern Med* 127(2): 133-7.
- Sundar, S., A.K. Goyal et al. (1998). "Treatment of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with ultra-short courses of amphotericin-B-lipid complex. *Ann Trop Med Parasitol*. 92(7):755-64.
  - Sundar, S., A.K. Goyal et al. (1999). "Amphotericin B lipid complex in the management of antimony unresponsive Indian visceral leishmaniasis". *J Assoc Physicians India*. 47(2):186-8.
  - Sundar, S., L. B. Gupta, et al. (2000). "Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(2): 200-4.
  - Sundar, S., T. K. Jha, et al. (2002). "Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis." *N Engl J Med* 347(22): 1739-46.
  - Sundar, S., T.K. Jha et al. (2002) Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study. *Am J Trop Med Hyg*. 66(2):143-6.
  - Sundar, S., T. K. Jha, et al. (2003). "Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis". *Pediatr Infect Dis J*. 22(5):434-8.
  - Sundar, S., T.K. Jha et al. (2003) Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 37(6):800-4.
  - Sundar, S., H. Mehta et al. (2004). "Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations." *Clin Infect Dis*. 38(3):377-83.
  - Sundar S, H. Mehta et al. (2006): Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Clin Inf Dis* 42: 608-13
  - Sundar, S D.K. More (2000) Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis*. 31(4):1104-7.
  - Sundar, S. and H. W. Murray (1996). "Cure of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with amphotericin B lipid complex." *J Infect Dis* 173(3): 762-5.
  - Sundar, S., F. Rosenkaimer, et al. (1998). "Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis." *Lancet* 352(9143): 1821-3.
  - Sundar, S., D.K. More et al. (2000). "Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic." *Clin Inf Dis* 31:1104-1107
  - Syriopoulou, V., G. L. Daikos, et al. (2003). "Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis." *Clin Infect Dis* 36(5): 560-6.
  - Thakur, C.P. (1984). Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 78(3):391-8.
  - Thakur, C.P. (2001). A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *Int J Antimicrob Agents*. 17(1):67-70.
  - Thakur, C.P., T.P. Kanyok et al. (2000) A prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 94(4):429-31.
  - Thakur, C.P., T.P. Kanyok et al. (2000) Treatment of visceral leishmaniasis with injectable paromomycin (aminosidine). An open-label randomized phase-II clinical study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 94(4):432-3.
  - Thakur, C.P., M. Kumar et al. (1984) Comparison of regimens of treatment with sodium stibogluconate in kala-azar. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 288(6421):895-7
  - Thakur, C. P., M. Kumar, et al. (1988). "Rationalisation of regimens of treatment of kala-azar with sodium stibogluconate in India: a randomised study." *Br Med J (Clin Res Ed)* 296(6636): 1557-61.
  - Thakur, C.P., M. Kumar et al. (1991) Comparison of regimes of treatment of antimony resistant kala-azar patients: a randomized study. *Am J Trop Med Hyg*. 45(4):435-41.
  - Thakur, C. P. and S. Narayan (2004). "A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis." *Ann Trop Med Parasitol* 98(2): 129-36.
  - Thakur, C. P., A. K. Pandey, et al. (1996). "Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90(3): 319-22.
  - Thakur, C. P., R. K. Singh, et al. (1999). "Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93(3): 319-23.
  - Thakur, C.P., G.P. Sinha et al.(1993) Evaluation of amphotericin B as a first line drug in comparison to sodium stibogluconate in the treatment of fresh cases of kala-azar. *Indian J Med Res*. 97:170-5
  - Thakur, C.P., G.P. Sinha et al. (1996) Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. *Indian J Med Res*. 103:259-63.
  - Thakur, C.P., G.P. Sinha et al. (1998) Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first-line drug? An observational study of 80 cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 92(5):561-9.
  - Veeken, H., K. Ritmeijer et al.: (2000) A randomized comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. *Trop Med Int Health*. 5(5):312-7.
  - Zijlstra, E. E., M. S. Ali, et al. (1991). "Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85(3): 365-9.

## Verfahren der Konsensbildung

### Gegenwärtiger Stand des Konsens

Eine jetzt vorliegende zweite Fassung der Leitlinie wurde 2005 vom Ausschuss "Leitlinienentwicklung" der DTG erarbeitet. Diese wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt.

Mitglieder des Arbeitsausschusses:

Leitlinien: G. Burchard (Hamburg), R. Bialek (Kiel), K. Fleischer (Würzburg), M. Grobusch (Johannesburg), T. Jelinek (Berlin), T. Junghanss (Heidelberg), P. Kern (Ulm), T. Löscher (München), E. Reisinger (Rostock), H. Scherbaum (Tübingen), A. Stich (Würzburg), H. Sudeck (Hamburg)

Externe Berater waren G. Boecken (Kiel), M. Faulde (Koblenz) und G. Harms-Zwingenberger (Berlin) aus der gemeinsamen DTG-PEG-Arbeitsgemeinschaft "Leishmaniasis".

### "Evidenz"grad der Leitlinie

Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische "Evidenz"recherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu vielen Fragestellungen gibt keine oder nur wenige gute, kontrollierten Studien (Beispiel: Therapie der Kala-Azar mit Interferon). Viele Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar (z.B.: Blutaustausch-Transfusion bei Malaria). Viele parasitäre Erkrankungen werden relativ selten in Industrienationen importiert, sodass hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der "Evidenz"stärke

anzugeben. Auch die Publikationen der *Cochrane Collaboration* sind kaum hilfreich, da nur ein kleiner Teil der Tropenmedizin abgedeckt wird und da die Fragestellungen auf Entwicklungsländer zugeschnitten sind. Es ist somit nicht verwunderlich, dass es international kaum Leitlinien gibt.

## Konsensfindung

Die Leitlinie gibt die Meinung von Experten innerhalb der DTG wieder. Metaanalysen von der Cochrane Collaboration liegen z. Z. nicht vor. Die Expertenmeinung stützt sich daher auf persönliche Erfahrung, Kenntnis der Literatur, Übersichtsarbeiten und Empfehlungen anderer Institutionen. Die Literatur wurde anhand der üblichen Datenbanken (Medline) gesichtet. Eine formale Konsensfindung wurde nicht durchgeführt, die Mitglieder des Ausschusses repräsentieren alle relevanten tropenmedizinischen Einrichtungen in Deutschland.

## Grundlage der Empfehlungen

Es wurden die üblichen Datenbanken (PubMed, Cochrane) durchgesucht. Zu den in Indien durchgeführten *clinical trials* ist aktuell eine Übersicht erschienen (Olliaro et al. 2005).

Die Studien wurden klassifiziert in "vergleichende Studien" (comp), "Dosisfindungsstudien" (df) und "nicht-vergleichende Studien" (n-comp). Die Angaben über Zuordnung zu den Therapiearmen, Verblindung, Randomisation etc. sind oft unzureichend, die Kriterien für Heilung (klinisch oder parasitologisch) sind unterschiedlich, die Registrierung von Nebenwirkungen ist unsicher.

## Therapie mit Antimonverbindungen

Die fünfwertigen Antimonverbindungen haben sich in den 70iger und 80iger Jahren als Standardtherapie der Kala-Azar etabliert. 1982 hat die WHO empfohlen, die tägliche Dosis von 10 mg/kg auf 20 mg/kg zu erhöhen (mit 850 mg als Tageshöchstdosis). Das CDC hat dann später eine Dosis von 20 mg/kg ohne Angabe einer Tageshöchstdosis empfohlen (Herwaldt and Berman 1992). Diese frühen klinischen Studien waren meist unkontrollierte Dosisfindungsstörungen und sind schlecht vergleichbar, da unterschiedliche Definitionen für Heilung verwendet wurden. Die meisten Studien wurden mit Glucantime oder Pentostam durchgeführt, Generika wurden in einigen Studien in Afrika getestet (Veecken et al. 2000, Ritmeijer et al. 2001, Moore et al. 2001).

| Autor                 | Studienart | Land   | Population                                   | Tagesdosis   | Dauer  | Cure rate  | Definition Heilung                                |
|-----------------------|------------|--------|--|--|--|--|---|
| Anabwani et al. 1983) | df         | Kenia  | Kinder<br>Kinder<br>Erwachsene<br>Erwachsene | 20 mg/kg<br>10 mg/kg<br>20 mg/kg<br>10 mg/kg                         | 4w<br>4w<br>4w<br>4w   | 21/21<br>12/20<br>4/5<br>6/8                       | keine Amastigoten<br>In 2 Milzasp.                |
| Chulayet et al. 1983  | df         | Kenia  | Erwachsene                                   | 10 mg/kg<br>20 mg/kg<br>30 mg/kg                                     | 31 Tage<br>15 Tage<br>10 Tage                                  | 10/10<br>7/10<br>10/10                             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Thakur et al. 1984    | df         | Indien |  | 20 mg/kg<br>20 mg/kg   | 20 Tage<br>> 20 Tage   | 54/63<br>62/63                                     | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Thakur et al. 1988    | df         | Indien | Median Alter:<br>16-18 Jahre                 | 20 mg/kg<br>20 mg/kg<br>15 mg/kg<br>15 mg/kg<br>10 mg/kg<br>10 mg/kg | 40 Tage<br>20 Tage<br>40 Tage<br>20 Tage<br>40 Tage<br>20 Tage | 62/64<br>51/63<br>54/63<br>42/62<br>45/61<br>33/58 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Zijlstra et al. 1991) | n-comp     | Sudan  | alle Altersgruppen                           | 10 mg/kg   | 30 Tage  | 525/623 (12% gestorben, 4% Relapse)                | klinisch  |
| Karki et al. (1998)   | df         | Nepal  | Erwachsene                                   | 20 mg/kg<br>20 mg/kg   | 20 Tage<br>30 Tage   | 21/27<br>25/27                                     | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |

|                    |        |        |            |          |         |        |  |
|--------------------|--------|--------|------------|----------|---------|--------|--|
| Thakur et al. 1998 | n-comp | Indien | 6-60 Jahre | 20 mg/kg | 30 Tage | 46/80  | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach - Mon |
| Sundar et al. 2000 | n-comp | Indien | 1-70 Jahre | 20 mg/kg | 30 Tage | 73/209 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach - Mon |

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann man auch auf die Studien mit Antimonpräparaten bei kutaner Leishmaniasis zurückgreifen, diese werden hier nicht aufgeführt.

Zum einen wegen der Nebenwirkungen, zum anderen wegen der immer häufiger auftretenden Resistenzen (Lira et al. 1999; Sundar et al. 2000) wurden dann andere Verbindungen untersucht. Die Studien zu Paromomycin (Jha et al. 1998; Thakur et al. 2000a; Thakur et al. 2000b), Pentamidine (Jha 1983; Thakur 1984; Jha et al. 1991; Thakur et al. 1991; Mishra et al. 1992; Das et al. 2001) und Allopurinol werden hier nicht im Einzelnen erwähnt, da die Wirksamkeit insgesamt unzureichend war. Pentamidine weist außerdem schwere Nebenwirkungen auf. Sitamaquine ist ein Primaquin-Analog, das zunächst in Kenia getestet wurde, dann auch in Brasilien - eine abschließende Bewertung ist nicht möglich, das Präparat ist nicht zugelassen, die Studien werden hier deshalb nicht aufgeführt.

### Amphotericin B

In den 90iger Jahren wurde festgestellt, dass Amphotericin B auch gegen Leishmanien wirksam ist (Mishra et al. 1992). In einigen Studien wurde eine gute Wirksamkeit von Amphotericin B Desoxycholat beschrieben, in einigen Studien im Vergleich zu Antimon (Thakur et al. 1993; Mishra et al. 1994; Thakur et al. 1999; Sundar et al. 2000; Thakur und Narayan 2004). Eine Dosisabhängigkeit wurde insbesondere in einer Studie mit 10 mg/kg, 15 mg/kg und 20 mg/kg über 20 Tage festgestellt (Thakur et al. 1996). Amphotericin B Desoxycholat sollte dabei als Dauerinfusion über 24 Stunden verabreicht werden (Eriksson et al. 2001).

Im weiteren Verlauf wurden mehrere Studien mit Lipid-assoziiertem Amphotericin B durchgeführt. Es stehen drei derartige Verbindungen zur Verfügung (Barratt et al. 2005):

- liposomales Amphotericin B (AmBisome<sup>®</sup>)
- Amphotericin B kolloidale Dispersion (Amphocil<sup>®</sup>, Amphotec<sup>®</sup>, in Deutschland nicht zugelassen)
- Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet<sup>®</sup>)

Konventionelles Amphotericin B enthält den Hilfsstoff Natriumdesoxycholat, der als Tensid wirkt. Im AmBisome liegt der Wirkstoff in unilamellaren Liposomen verpackt vor. Abelcet enthält Amphotericin B in einem Komplex mit zwei Phospholipiden, die sich in einer bandartigen Struktur mit dem Wirkstoff verbinden. Die Lipidkomplex-Formulierungen werden rasch vom retikuloendothelialen System aufgenommen, was zu relativ geringen Konzentrationen im Plasma und im Nierengewebe führt, die nephrotoxischen Effekte sind damit deutlich geringer. In einer vergleichenden Doppelblindstudie zwischen AmBisome und Abelcet zeigte Abelcet häufiger nephrotoxische Reaktionen (nur als Kongressbericht publiziert, zitiert nach: Zeitschrift für Chemotherapie, 6/2005, Seite 43).

| Autor                | Studienart | Land       | Population            | Tagesdosis                  | Dauer                        | Cure rate      | Definition Heilung                                |
|----------------------|------------|------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------|---|
| Davidson et al. 1992 | df         | Mittelmeer | Erwachsene und Kinder | 1-1,38 mg/kg *<br>3 mg/kg * | 21 Tage<br>10 Tage           | 10/10<br>10/10 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 24 Mon |
| Dietze et al. 1993   | n-comp     | Brasilien  | keine Angabe          | 2 mg/kg **<br>2 mg/kg **    | 10 Tage<br>7 Tage            | 10/10<br>10/10 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Dietze et al. 1995   | n-comp     | Brasilien  | keine Angabe          | 2 mg/kg **                  | Tg 1-5                       | 9/10           | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Seaman et al. 1995   | n-comp     | Sudan      | keine Angabe          | 3-5 mg/kg*<br>3-5 mg/kg     | Tg 0, 3, 10<br>Tg 0,3,6,8,10 | 8/16<br>14/16  | Parasitol. und klinisch                           |

|                            |                  |              |                                      |   |   |                                     |   |
|----------------------------|------------------|--------------|--------------------------------------|---|---|-------------------------------------|---|
| Davidson et al. 1996       | df               | Italien      | keine Angabe                         | 3 mg/kg *<br>3 mg/kg *<br>4 mg/kg *                     | Tg 1-4,10<br>Tg 1-5, 10<br>Tg 1-5,10              | 29/32<br>41/42<br>13/13             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Thakur et al. 1996         | df               | Indien       | Erwachsene                           | 2 mg/kg *<br>2 mg/kg *<br>2 mg/kg *                     | Tg 1-6.10<br>Tg 1-4,10<br>Tg 1,5,10               | 10/10<br>10/10<br>10/10             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Sundar and Murray, 1996    | n-comp           | Indien       | 5-65 Jahre, vorher > 28 Tg Antimon   | 3 mg/kg ***   | Tg 1,3,5,7,9<br>Tg 1-5                            | 21/21<br>4/4                        | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Sundar et al. 1997         | df               | Indien       | Erwachsene, vorher > 28 Tage Antimon | 1 mg/kg *<br>2 mg/kg *<br>3 mg/kg *                     | Tg 1-5<br>Tg 1-5<br>Tg 1-5                        | 16/19<br>18/20<br>21/21             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Di Martino et al 1997      | df               | Italien      | Kinder                               | 1 mg/kg<br>3 mg/kg<br>3 mg/kg<br>3 mg/kg                | 21 Tage<br>10 Tage<br>Tg 1-5 + 10<br>Tg 1,3,5, 10 | 11/11<br>13/13<br>65/66<br>13/16    | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 12 Mon |
| Sundar et al. 1998         | df               | Indien       | Antimon-Versager                     | 5 mg/kg ***<br>5 mg/kg<br>5 mg/kg                       | 1 Tag<br>Tg 1+5<br>Tg 1+2                         | 19/27<br>19/24<br>21/26             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Sundar et al. 1999         | df               | Indien       | Antimon-Versager                     | 1,5 mg/kg***<br>2 mg/kg                                 | 5 Tage<br>5 Tage                                  | 22/28<br>27/30                      | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Bodhe et al. 1999          | df               | Indien       | keine Alters-Angabe                  | 1 mg/kg****<br>2 mg/kg<br>3 mg/kg<br>3 mg/kg<br>2 mg/kg | 21 Tage<br>10 Tage<br>7 Tage<br>5 Tage<br>7 Tage  | 14/16<br>5/5<br>4/5<br>10/11<br>4/6 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Sundar et al. 2001         | df               | Indien       | alle Altersgruppen                   | 5 mg/kg *<br>1 mg/kg *                                  | 1 Tag<br>5 Tage                                   | 42/46<br>42/45                      | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Thakur et al. 2001         | comp (vs. Ampho) | Indien       | alle Altersgruppen                   | 15 mg/kg  | 1 Tag   | 17/17                               | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Sundar et al. 2002         | df               | Indien       | alle Altersgruppen                   | 0,75 mg/kg *<br>1,5 mg/kg<br>3 mg/kg *                  | 5 Tage<br>5 Tage<br>5 Tage                        | 25/28<br>26/28<br>27/28             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Synopoulou et al. 2003     |                  | Griechenland | Kinder                               | 10 mg/kg *  | 2 Tage  | 40/41                               | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Sundar et al. 2003         | n-comp           | Indien       | alle Altersgruppen                   | 7,5 mg/kg *   | 1 Tag   | 183/203                             | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |
| Figueras Nadel et al. 2003 | n-comp           | Spanien      | Kinder, 7 Mo - 7 J                   | 4 mg/kg *   | Tg 1-5,10   | 18/20                               | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon  |

Gültigkeit abgelaufen, wird nicht abgeleitet

|                      |                                      |              |   |  |  |                               |   |
|----------------------|--------------------------------------|--------------|---|--|--|-------------------------------|---|
| Cascio et al. 2004   | n-comp                               | Italien      | Kinder (37 auch schon in anderen Studien !) | 3 mg/kg*                                   | Tg 1-5, 10                             | 157/164                       | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon -3 Jahre |
| Sundar et al. 2004   | comp (vs. Ampho)                     | Indien       | Erwachsene                                  | 2 mg/kg *<br>2 mg/kg ***                   | Tg 1-5<br>Tg 1-5                       | 49/51<br>47/51                | Parasitol und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon           |
| Minodier et al. 2005 | df retrospect.                       | Frankreich   | Kinder                                      | unterschiedl. Dosierungen                  | unterschiedl. Zeiten                   | 31/32                         | uneinheitlich   |
| Kafetzis et al. 2005 | df + comp (vs. Antimon), retrospect. | Griechenland | Kinder                                      | 4 mg/kg*<br>4 mg/kg<br>5 mg/kg<br>10 mg/kg | Tg 1-5<br>Tg 1-5,9<br>Tg 1-4<br>Tg 1-2 | 4/4<br>6/6<br>6/6<br>3/3      | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon          |
| Sundar et al. 2006   | df                                   | Indien       | 2-60 Jahre                                  | 0.5-1.5 mg**<br>0.5-2 mg/kg<br>1-3 mg/kg   | 6 Tage<br>6 Tage<br>6Tage              | 131/135<br>129/135<br>131/135 | Parasitol. und klinisch, kein Relapse nach 6 Mon          |

\* Studien mit liposomalem Amphotericin B (AmBisome®)

\*\* Studien mit Amphotericin B kolloidaler Dispersion (Amphocil®, Amphotec®)

\*\*\* Studien mit Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet®)

\*\*\*\* Studien mit in Indien hergestellten liposomalem Amphotericin

Die gute Verträglichkeit von liposomalem Amphotericin B wurde darüber hinaus in einer Reihe von Studien bei der Behandlung von Mykosen gezeigt. In einer Metaanalyse wurde mit liposomalem Amphotericin B eine Nephrotoxizität bei 14,6% gefunden, eine Unterbrechung der Therapie aufgrund der Nephrotoxizität bei 0,3% (Girois et al. 2005). Andere Amphotericin B-Lipidverbindungen sind ebenfalls gut verträglich (Aguado et al. 2004) (Alexander and Wingard 2005).

"Evidenz"grad für die Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin B: Grad Ia

### Miltefosine

Liposomal verkapseltes Amphotericin B ist wegen der hohen Kosten für Entwicklungsländer wenig geeignet, es wurde deshalb weiter nach Alternativen gesucht. Es stellte sich heraus, dass das als Tumormedikament entwickelte Miltefosine *in vitro* eine Wirksamkeit gegen Leishmanien aufweist. In einer Pilotstudie, die von der Firma ASTA-Medica gesponsort wurde (später übergegangen in die Firma Zentaris), wurde eine gute Wirksamkeit auch *in vivo* nachgewiesen (Sundar et al. 1998). Es wurde dann eine Phase-2 Studie durchgeführt, finanziert von Zentaris und TDR/WHO.:

| Autor           | Land   | Dosierung und Dauer                           | Wirksamkeit |
|-----------------|--------|---|-------------|
| Jha et al. 1999 | Indien | 50 mg/Tag, 6 Wochen                           | 28/30       |
|                 |        | 50 mg/Tag 1 Woche, dann 100 mg/Tag 3 Wochen   | 28/30       |
|                 |        | 100 mg/Tag 4 Wochen                           | 29/30       |
|                 |        | 100 mg/Tag 1 Wochen, dann 150 mg/Tag 3 Wochen | 29/30       |

62% der Patienten berichteten über Erbrechen und/oder Diarrhoe, kein Patient brach jedoch die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen ab. Es folgten dann Phase-3 Studien in Erwachsenen und Kindern (s.u.):

| Autor | Population | Medikamente | Wirksamkeit | Nebenwirkungen |
|-------|------------|-------------|-------------|----------------|
|-------|------------|-------------|-------------|----------------|

|                             |                                  |  |                |  |
|-----------------------------|----------------------------------|--|----------------|--|
| Sundar et al. 2002          | Indien<br>Erwachsene             | Miltefosine:<br>100 mg/Tag<br>4 Wochen           | 282/291        | Erbrechen: 38%<br>Diarrhoe: 20%<br>Rigor: 1%<br>GOT ↑ nach 1 Wo: 17%<br>GPT ↑ nach 1 Wo: 1%                    |
|                             |                                  | Ampho B:<br>1 mg/kg<br>jeden 2. Tag              | 96/96          | Erbrechen: 20%<br>Diarrhoe: 6%<br>GOT ↑ nach 1 Wo: 1%<br>GPT ↑ nach 1 Wo: 17%<br>Kreatinin ↑ nach 1 Wo:<br>35% |
| Sundar et al. 2003          | Kinder < 12<br>Jahre             | 1,5 mg/kg/Tag, 4<br>Wo<br>2,5 mg/kg/Tag, 4<br>Wo | 19/21<br>15/17 | Erbrechen 33-39%<br>Diarrhoe 5-17%   |
| Bhattacharya et al.<br>2004 | Indien,<br>Kinder,<br>2-11 Jahre | 2,5 mg/kg/Tag                                    | 75/79          | Erbrechen: 26%<br>Diarrhoe: 25%<br>GOT ↑ nach 1 Wo: 19%  |

Miltefosine wurde 2002 zur Behandlung der viszerale Leishmaniasis in Indien zugelassen. Im November 2004 erfolgte die Zulassung in Deutschland.

"Evidenz"grad für die Wirksamkeit von Miltefosine: Grad Ia

Es ist Konsens innerhalb des DTG-Ausschusses, dass zur Zeit in dieser Leitlinie dem liposomalen Amphotericin B der Vorzug gegenüber Miltefosine gegeben wird, da bisher mehr Daten mit dem Amphotericin B vorliegen.

#### Therapie bei Kindern

Die Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin B bei Kindern ist in mehreren Studien, die von Miltefosine in zwei Studien (s.o.) nachgewiesen. Vergleichende Studien mit Amphotericin B und Miltefosine existieren nicht.

#### Therapie bei Schwangeren

Es wurde gezeigt, dass liposomales Amphotericin B in der Schwangerschaft gegeben werden kann (Pagliano et al. 2005).

#### Therapie bei Organtransplantierten

Amphotericin B wurde bei Nierentransplantierten besser vertragen als ABLC (Maggi et al. 2004).

#### Therapie bei HIV-Infizierten

Diagnose und Management von Leishmanien/HIV-Koinfektionen sind problematisch und sollten grundsätzlich in spezialisierten Zentren erfolgen. Relapse sind häufig, auch mit kutanen Manifestationen (Calza et al. 2004). Zur Therapie einer Leishmaniasis bei HIV-Infektion liegt eine kleine vergleichende spanische Studie vor mit Amphotericin B Lipid-Komplex (Abelcet) 3 mg/kg/Tag für 5 Tage (N=18) oder 10 Tage (N=20) und mit Megluminal-Antimonat 20 mg/kg/Tag für 28 Tage (n=19), Heilungsraten 33%, 42% und 37% (Laguna, Videla et al. 2003). Zum Miltefosine liegen Anwendungsbeobachtungen vor, zum Teil war Miltefosine besser als Amphotericin B (Schranner et al. 2005). In einer Zusammenfassung von 39 Patienten sprachen die meisten zunächst auf Miltefosine an, bei den meisten kam es aber auch zu einem Relapse nach Therapieende (Sindermann, Engel et al. 2004).

Zur Sekundärprophylaxe liegen zwei Studien mit Amphotericin B vor. In einer Multicenter-Studie in Spanien und Portugal wurde Abelcet (3 mg/kg alle 3 Wochen für 51 Wochen) gegen eine Gruppe ohne Prophylaxe verglichen, das Amphotericin B konnte Rückfälle verhindern (Lopez-Velez et al. 2004). In einer kleinen Studie aus Marseille wurde festgestellt, dass Rückfälle mit hohen Initialdosen von AmBisome verhindert werden können (60-86 mg/kg bis Tag 30) (Montana et al. 2004).

#### **Erstellungsdatum:**

11/2000

#### **Letzte Überarbeitung:**

## Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

---

Zurück zum [Index Leitlinien Tropenmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 02/2006**

© Dt. Ges. f. Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 05.04.2006; 14:00:47

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft