



AWMF-Register Nr.	042/004	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der viszeren Leishmaniasis (Kala-Azar)

Version November 2016

Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Ziele und Kontext

Es ist Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) (externer Link: www.dtg.org), mit dieser Leitlinie dem (Fach-) Arzt bei seinen therapeutischen Entscheidungen eine konkrete Hilfestellung zu geben. Diese Leitlinie ist gedacht für Ärzte, die Patienten mit Kala-Azar betreuen. Bei Problemen sollte grundsätzlich nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: www.dtg.org/institut.htm) aufzunehmen oder den Patienten umgehend dorthin zu überweisen.

Im Abschnitt „Diagnostik“ werden im Wesentlichen Fragen, die für therapeutische Entscheidungen wichtig sind, berücksichtigt. Im Abschnitt „Therapie“ werden die Empfehlungen zur Behandlung eines Patienten mit diagnostizierter Kala-Azar dargelegt. Die Maßnahmen zur Herbeiführung des Konsenses sind am Ende aufgeführt.

Kurzer 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). Die viszerale Leishmaniasis geht typischerweise einher mit Fieber, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Beschrieben wird in schweren Verlaufsformen auch eine Hyperpigmentierung der Haut, darauf beruht auch der Name Kala Azar, das dem Hindi entstammt und „schwarze Haut“ bedeutet.

Die Leishmanien werden durch Phlebotomen (Schmetterlingsmücken) von Mensch zu Mensch übertragen (Anthroponose) oder von Tieren, wie Hunden und kleinen Nagetieren, die als Reservoir dienen, auf den Menschen übertragen (Zoonose). 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 Organspendern übertragen werden.

Nach Deutschland importierte viszerale Leishmaniasen stammen meist aus dem Mittelmeerraum. Die Krankheit ist hier endemisch und klassischerweise eine Erkrankung im Kindesalter, *L. infantum* ist der häufigste Erreger. Die weltweit meisten Fälle treten im indischen Subkontinent auf, in den indischen Bundesstaaten Bihar, Uttar Pradesh, Westbengalen und Jharkhand sowie in Bangladesh und Nepal. Hier ist die VL eine Anthroponose durch *L. donovani*. Andere Endemiegebiete Asiens befinden sich in Kashmir, Pakistan und Nordwestchina. Im südwestlichen Asien ist Kala-Azar im Iran, Irak, Jemen und Oman endemisch verbreitet. Sporadisch sind Fälle aus Afghanistan, Israel, Libanon, Saudi-Arabien und Syrien bekannt. In Ostafrika kommt die viszerale Leishmaniasis ebenfalls als Anthroponose durch *L. donovani* im Sudan, in Äthiopien, Kenia und fokal in Uganda endemisch vor. Sporadisches Auftreten von Kala-Azar ist aus Angola, Djibouti, Eritrea, Gambia, Guinea Bissau, Kamerun, Malawi, Niger, Senegal, Somalia, Tschad und der Zentralafrikanischen Republik bekannt. Weiterhin kommt die Erkrankung als Zoonose durch *L. chagasi/infantum* in Brasilien, insbesondere in Nordostbrasilien in den Bundesstaaten Alagoas, Ceara, Pernambuco und Bahia vor. Sporadisches Vorkommen von Kala-Azar ist

auch aus Argentinien, Bolivien, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Kolumbien, Mexiko, Nicaragua und Venezuela sowie in der Karibik aus Martinique und Guadeloupe bekannt.

Risikogruppen sind Reisende nach Aufenthalt in Endemiegebieten, ausländische Mitbürger, Migranten, Asylsuchende, Flüchtlinge aus Endemiegebieten; HIV-infizierte Personen (opportunistische Infektion) und andere Patienten mit Immundefizienz.

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 10 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 (selten) eine unklare Ferritinerhöhung aufweist
- oder ein unklares Hämophagozytose-Syndrom hat
- oder eine Hypergammaglobulinämie hat
- oder eine neu aufgetretene Hyperpigmentierung der Haut aufweist

oder

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

Immer zu beachten:

“Verpasste” Diagnosen finden sich in der Klientel “hämato-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 (Knochenmark, Lebergewebe) und Zugang zu einem ausgewiesenen Labor für den mikroskopischen Nachweis des Parasiten oder den molekularbiologischen Nachweis spezifischer Parasiten-DNA hat.

3. Notwendige Basisdiagnostik

Aspiration von Knochenmark, 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

Die Sensitivität einer PCR ist vergleichbar derjenigen aus Knochenmark. Es ist daher gerechtfertigt, zunächst eine PCR aus dem peripheren Blut zu veranlassen (bei negativem Befund und weiter bestehendem Verdacht sollte eine Untersuchung des Knochenmarks angeschlossen werden).

Serologische Untersuchungsmethoden können ergänzend eingesetzt werden, haben aber Limitationen, insbesondere der Spezifität:

- falsch-positive Resultate werden nachgewiesen bei kutaner und mukokutaner Leishmaniasis, südamerikanischer Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit) und afrikanischer Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) sowie gelegentlich bei Schistosomiasis, Malaria, Tuberkulose und Lepra
- 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%)

Serologische Befunde sollten immer durch den direkten Erregernachweis bestätigt werden.

4. Notwendige weitere Diagnostik bei Nachweis einer viszeren Leishmaniasis

Wenn eine viszerale Leishmaniasis diagnostiziert wird, sollten das Ausmaß des Organbefalls festgestellt, eventuelle Sekundärinfektionen erkannt und Parameter für die Verlaufkontrolle erhoben werden:

- großes Blutbild (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)
- CRP und/oder BSG (für Verlaufskontrollen)
- plasmatische Gerinnung (Prothrombinzeit erniedrigt)
- GOT, GPT, yGT, Bilirubin
- Serumkreatinin oder Cystatin C, Elektrolyte (für spätere Kontrollen unter Therapie)
- Eiweisselektrophorese (Albumin erniedrigt; Globuline erhöht)
- Ultraschall des Abdomens (Hepatomegalie; Milz evtl. drastisch vergrößert)
- Rö-Thorax (Ausschluss zusätzlicher Tuberkulose)
- HIV-Test (mit Einverständnis des Patienten)

5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

Ein Erregernachweis (mikroskopisch, PCR) ist auch möglich aus Biopsien bzw. Punktaten von Lymphknoten, Leber oder Milz.

6. Überflüssige Diagnostik

Leishmanien können auch mit geeigneten Kultivierungsmethoden aus Knochenmark und anderen Organbiopsaten angezüchtet werden, dies gelingt aber nur in einem Teil der Fälle und ist bei Verfügbarkeit einer PCR nicht erforderlich.

Therapie

1. Einordnung in Therapiegruppe

Die Therapie wird immer medikamentös durchgeführt.

2. Notwendige Therapie

Mittel der ersten Wahl ist liposomales Amphotericin B. Das oral zu verabreichende Miltefosin ist Mittel der zweiten Wahl. Fünfwertige Antimonverbindungen – die billiger sind und in den Tropen noch häufig verwendet werden – sind wegen der manchmal gravierenden Nebenwirkungen und der möglichen Resistenzen nur als Reservemittel anzusehen.

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 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 mindestens 2 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, z.T. substituionspflichtige Hypokaliämie

Miltefosin

Substanz: Miltefosin (Impavido[®]) ist ein Alkylphosphocholin, das ursprünglich zur topischen Tumorthherapie entwickelt wurde.

Dosierung: tägliche Dosis von 1,5 bis 2,5 mg/kg KG oral, bis max. 150 mg/Tag.

Behandlungsdauer 28 Tage. Die Kapseln sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Miltefosin 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 (ein seltener Fettsäuredehydrogenase-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[®] soll von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

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

3. Überwachung unter laufender Therapie

Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Blutbild, Nierenfunktion und Elektrolyte zweimal pro Woche in Abhängigkeit der erhobenen Werte

Therapie abbrechen bei:

- Hypokaliämie $< 3,2$ mmol/l, wenn eine ausreichende Kaliumsubstitution nicht durchführbar ist
- Anstieg des Kreatinins oder des Cystatins C $> 50\%$ des Ausgangswertes
- signifikante Blutbildveränderungen

Miltefosin

Leber- und Nierenfunktion wöchentlich

Therapie abbrechen bei:

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

4. 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.
- Die meisten Rückfälle werden innerhalb von 6 Monaten beobachtet, in Einzelfällen aber auch später.
- Regelmäßige Nachkontrollen sollten alle 3 Monate über 2 Jahre durchgeführt werden. Dabei kann eine leichte Splenomegalie noch über mehrere Monate vorhanden sein. Milzgrösse, Blutbild, Serum-Albumin und BSG sind sensitive Parameter für Rückfälle. Da die PCR aus Blut der Serologie überlegen ist, hat die PCR die Serologie zur Verlaufskontrolle abgelöst. Die PCR aus Blut sollte im followup alle 3 Monate durchgeführt werden. Eine erneute Knochenmarkpunktion ist im Verlauf nicht erforderlich.
- Die Serologie kann weiterhin zur Verlaufskontrolle verwendet werden, wenn sie initial positiv war. Nach 6-12 Monaten sollten die Leishmanien IFAT-Titer abfallen.

5. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

Folgende 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
- Fünfwertige Antimonpräparate
- 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

5. Überflüssige Therapie

-

6. Wann stationär, wann ambulant

Die medikamentöse Behandlung sollte immer stationär erfolgen, wenn intravenös behandelt wird. Eine orale Therapie mit Miltefosin kann nach initialer stationärer Abklärung auch ambulant bzw. tagesklinisch weitergeführt werden.

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 Miltefosin 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

Miltefosin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert

Immunsupprimierte Patienten (incl. HIV-Patienten)

Liposomales Amphotericin B in der Gesamtdosis von 30 -40 mg/kg, verteilt auf mindestens 5 Einzeldosen über einen Zeitraum von 10-21 Tagen.

Anschließend Rezidivprophylaxe: 3 mg/kg liposomales Amphotericin B alle 3 Wochen.

Bei Rezidiv: Miltefosin in üblicher Dosierung

Bei erneutem Rezidiv: Pentamidin, 6 mg/kg alle 3 Wochen

Das Rezidivrisiko bei HIV-Koinfektion hängt auch vom Erfolg der antiretroviralen Therapie ab und nimmt bei CD4⁺-Zellzahlen von < 250-300 deutlich zu.

Verfahren der Konsensbildung

Autoren, Interessenkonflikte, Finanzierung

Die jetzt vorliegende Fassung der Leitlinie wurde 2012 vom Ausschuss "Leitlinienentwicklung" der DTG erarbeitet (LL-Gruppe). Diese wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt und vom Vorstand verabschiedet.

Mitglieder sind: Gerd Burchard, Hamburg (Vorsitzender); Gerhard Böcken, Berlin; Torsten Feldt, Düsseldorf; Martin Grobusch, Amsterdam; Thomas Junghanss, Heidelberg; Benno Kreuels, Hamburg; Arne Kroidl, München; Inge Kroidl, München; Joachim Richter, Berlin; Camilla Rothe, Hamburg; Benjamin Schleenvoigt, Jena; Stefan Schmiedel, Hamburg; Sophie Schneitler, Leipzig; Florian Steiner, Berlin; August Stich, Würzburg; Hinrich Sudeck, Hamburg. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne Finanzierung.

Evidenzgrad der Leitlinie

Diese Leitlinie gibt die Meinung von Experten innerhalb der DTG wieder. 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.

Es wurden die üblichen Datenbanken (PubMed, Cochrane) durchgesucht. Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische Evidenzrecherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu vielen Fragestellungen gibt es keine oder nur wenige gute, kontrollierte Studien

(Beispiel: Therapie der Kala-Azar mit Interferon). Viele Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar. Auch die Publikationen der *Cochrane Collaboration* sind meist wenig hilfreich, da die Fragestellungen auf Entwicklungsländer zugeschnitten sind oder die Qualität der publizierten Studien den Anforderungen nicht genügen. Entsprechend war keine sinnvolle Metaanalyse der vorhandenen Studien möglich (Heterogenität der Studien-Designs und -Settings, Qualität der identifizierten Studien). Hinzu kommt, dass viele parasitäre Erkrankungen relativ selten in Industrienationen importiert werden, sodass hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben.

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Expertengruppe). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus oben genannten Gründen ist ein S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

Die systematische Suche nach internationalen Leitlinien ergab nur wenige, unterschiedlich ausführliche Leitlinien, hierbei handelt es sich ebenfalls um Expertenmeinungen. Im Jahre 2006 wurde liposomales Amphotericin B von einer WHO Working Group empfohlen (Bern et al. 2006). In einer aktuellen französischen Leitlinie wird liposomales Amphotericin B als Mittel erster Wahl angesehen (Buffet et al. 2011). In einem aktuellen Review wird liposomales Amphotericin B ebenfalls in den USA als Mittel erster Wahl genannt (Murray 2012).

Ausgewertete Studien

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.

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). Die klinischen Studien waren meist unkontrollierte Dosisfindungsstudien 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 (Anabwani et al. 1983, Chulay et al. 1983, Thakur et al. 1984, Zijlstra et al. 1991, Karki et al. 1998, Lira et al. 1999, Sundar et al. 2000a, Veeken et al. 2000, Ritmeijer et al. 2001, Moore et al. 2001).

Antimonverbindungen werden in dieser Leitlinie nur noch als Reservemedikamente angesehen, aus folgenden zwei Gründen:

- Antimonverbindungen haben ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (insbesondere kardiale Nebenwirkungen bis zu Todesfällen, Maheshwari et al. 2011).
- Weltweit, insbesondere auf dem Indischen Subkontinent, treten zunehmend häufig Resistenzen auf (Lira et al. 1999; Sundar et al. 2000, Rijal et al., 2003)

Amphotericin B und lipid-assoziiertes 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), in einer neueren Studie auch bei Antimon-Versagern gegen Pentamidin (Das et al. 2009). 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 mehrere derartige Verbindungen zur Verfügung (Barratt et al. 2005):

- liposomales Amphotericin B (AmBisome®)
- Amphotericin B kolloidale Dispersion (Amphocil®, Amphotec® □□ in Deutschland nicht zugelassen)
- Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet®)
- in Indien hergestellte Verbindungen, die Ei-Lezithin und Sojabohnen-Öl enthalten

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.

Autor	Studienart	Land	Population	Tagesdosis	Dauer	Cure rate	Definition Heilung
Davidson et al. 1994	df	Mittelmeer	Adulte und Kinder	1-1,38 mg/kg * 3 mg/kg *	21d 10 d	10/10 10/10	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 24 Mo.
Dietze et al. 1993	n-comp	Brasilien	keine Angabe	2 mg/kg ** 2 mg/kg **	10 d 7d	10/10 10/10	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 12 Mo.
Dietze et al. 1995	n-comp	Brasilien	keine Angabe	2 mg/kg **	d 1-5	9/10	
Seaman et al. 1995	n-comp	Sudan	keine Angabe	3-5 mg/kg* 3-5 mg/kg	d 0, 3, 10 d 0,3,6,8,10	8/16 14/16	Parasitol. und klinisch
Davidson et al. 1996	df	Italien	keine Angabe	3 mg/kg * 3 mg/kg * 4 mg/kg *	d 1-4,10 d 1-5, 10 d 1-5,10	29/32 41/42 13/13	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 12 Mo.
Thakur et al. 1996	df	Indien	Erwachsene	2 mg/kg * 2 mg/kg * 2 mg/kg *	d 1-6,10 d 1-4,10 d 1,5,10	10/10 10/10 10/10	
Sundar and	n-comp	Indien	5-65 Jahre,	3 mg/kg ***	d 1,3,5,7,9	21/21	Parasitol. und

Murray, 1996			vorher >28 d Antimon		d 1-5	4/4	klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 1997	df	Indien	Adulte, vorher >28 d Antimon	1 mg/kg * 2 mg/kg * 3 mg/kg *	d 1-5 d 1-5 d 1-5	16/19 18/20 21/21	
Di Martino et al 1997	df	Italien	Kinder	1 mg/kg 3 mg/kg 3 mg/kg 3 mg/kg	21 d 10 d d 1-5 + 10 d 1-3, 5, 10	11/11 13/13 65/66 13/16	
Sundar et al. 1998	df	Indien	Antimon- Versager	5 mg/kg *** 5 mg/kg 5 mg/kg	1 d d 1+5 d 1+2	19/27 19/24 21/26	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 1999	df	Indien	Antimon- Versager	1,5 mg/kg*** 2 mg/kg	5 d 5 d	22/28 27/30	
Bodhe et al. 1999	df	Indien	Keine Alters- Angabe	1 mg/kg**** 2 mg/kg 3 mg/kg 3 mg/kg 2 mg/kg	21 d 10 d 7 d 5 d 7d	14/16 5/5 4/5 10/11 4/6	Parasitol und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2001	df	Indien	alle Alters- gruppen	5 mg/kg * 1 mg/kg *	1 d 5 d	42/46 42/45	
Thakur et al. 2001	comp (vs. Ampho)	Indien	alle Alters- gruppen	15 mg/kg	1 d	17/17	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2002	df	Indien	alle Alters- gruppen, Antimon- Versager	0,75 mg/kg * 1,5 mg/kg 3 mg/kg *	5 d 5 d 5 d	25/28 26/28 27/28	
Syriopoulou et al. 2003		Griechen- land	Kinder	10 mg/kg *	2 d	40/41	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2003	n-comp	Indien	alle Alters- gruppen	7,5 mg/kg *	1 d	183/203	
Figueras Nadel et al. 2003	n-comp	Spanien	Kinder, 7 Mo–7 a	4 mg/kg *	d 1-5,10	18/20	Parasitol. und klinisch, kein

							Relaps nach 6 Mo.
Cascio et al. 2004	n-comp	Italien	Kinder (37 auch schon in anderen Studien !)	3 mg/kg*	d 1-5, 10	157/164	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo. -3 a
Sundar et al. 2004	comp (vs. Ampho)	Indien	Adulte	2 mg/kg * 2 mg/kg ***	d 1-5 d 1-5	49/51 47/51	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Minodier et al. 2005	df retrosp.	Frankreich	Kinder	unterschiedliche Dosierungen	unterschiedliche Zeiten	31/32	uneinheitlich
Kafetzis et al. 2005	df + comp (vs. Antimon), retrosp.	Griechenland	Kinder	4 mg/kg* 4 mg/kg 5 mg/kg 10 mg/kg	d 1-5 d 1-5,9 d 1-4 d 1-2	4/4 6/6 6/6 3/3	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2006	df	Indien	2-60 a	0.5-1.5 mg** 0.5-2 mg/kg 1-3 mg/kg	6 d 6 d d	131/135 129/135 131/135	
Sundar et al. 2007	df	Indien	Keine Angabe	1 mg/kg* 0,75 mg/kg 1 mg/kg 0,75 mg/kg	jd 2.d, 30 d jd 2.d, 30 d jd d, 15 d jd d, 15 d	234/245 225/244 483/500 476/496	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2008	Df	Indien	12-65 a	3 mg/kg **** 4 mg/kg 5 mg/kg	3 d 3 d 3 d	12/15 14/15 15/15	
Sundar et al. 2009	Df	Indien	18-65 a	7,5 mg/kg**** 10mg/kg + 5 mg/kg 12,5 mg/kg+ 2,5 mg/kg 15 mg/kg	d 1 + 3 d 1 bzw. 3 d 1 bzw. 3 d 1	14/15 11/15 12/15 15/15	Parasitol. und klinisch, kein Relaps nach 6 Mo.
Sundar et al. 2010	comp (vs. Ampho)	Indien	2-65 a	10 mg/kg*	d 1	291/304	

Ritmeijer et al. 2011	comp vs. HIV (see below)	Äthiopien	„severely ill patients“	5 mg/kg	6x jeden zweiten d	87/94	„initial cure“ klinisch und Milzpunktion d 28
--------------------------	--------------------------------	-----------	-------------------------------	---------	-----------------------	-------	--

* 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 lipid-assoziiertem Amphotericin

Zusammenfassend zeigen die Studien eine sehr gute Wirksamkeit. AmBisome wurde 1997 in den USA für die Behandlung der Leishmaniasis zugelassen (Meyerhoff 1999). Die meisten Studien liegen vor zur Gesamtdosis von 20 mg/kg, dieses entspricht auch der WHO-Empfehlung. Für schwere Fälle (siehe Ritmeijer et al. 2011) wurde auch 30 mg/kg empfohlen und gut toleriert. Die Studien zur Ein-Tages-Therapie andererseits zeigen ebenfalls gute Ergebnisse (Sundar et al. 2014, Khalil et al. 2014)– insgesamt wird die Studienlage aber bisher nicht für ausreichend erachtet um auch für Deutschland eine Ein-Tages-Therapie zu empfehlen.

Die gute Verträglichkeit von liposomalem Amphotericin B wurde darüber hinaus in einer Reihe von Studien bei der Behandlung von Mykosen gezeigt (Walsh et al. 2001, Deray 2002, Moen et al. 2009). In einer Metaanalyse wurde mit liposomalem Amphotericin B eine Nephrotoxizität bei 14,6% nachwiesen, eine Unterbrechung der Therapie aufgrund der Nephrotoxizität bei 0,3% (Girois et al. 2005). Aufgrund der Pharmakokinetik sind keine wesentlichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu erwarten (Matsui et al. 2009). In Einzelfällen ist aber mit Nebenwirkungen an der Niere zu rechnen, es müssen daher entsprechende Kontrollen erfolgen (Zhao et al. 2012). Es wurde auch empfohlen, einen Liter Kochsalzlösung vor der AmBisome-Infusion zu infundieren, größere Studien hierzu liegen aber nicht vor (Wortmann et al. 2010).

Miltefosin

Liposomal verkapseltes Amphotericin B ist u.a. wegen der hohen Kosten für Entwicklungsländer wenig geeignet, es wurde deshalb weiter nach Alternativen gesucht. Es

stellte sich heraus, dass das als Tumormedikament entwickelte Miltefosin in vitro eine Wirksamkeit gegen Leishmanien aufweist. In einer Pilotstudie, die von der Firma ASTA-Medica gesponsert wurde (später übergegangen in die Firma Zentaris), wurde eine gute Wirksamkeit auch in vivo nachgewiesen (Sundar et al. 1998a). 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/d, 6 Wochen	28/30
		50 mg/d 1 Woche, dann 100 mg/d 3 Wochen	28/30
		100 mg/d 4 Wochen	29/30
		100 mg/d 1 Wochen, dann 150 mg/d 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. 2002a	Indien Erwachsene	Miltefosin: 100 mg/d 4 Wochen	282/291	Erbrechen: 38% Diarrhoe: 20% Rigor: 1% GOT ↑ nach 1 Wo: 17% GPT ↑ nach 1 Wo: 1%
		Ampho B: 1 mg/kg jeden 2. d	96/96	Erbrechen: 20% Diarrhoe: 6% GOT ↑ nach 1 Wo: 1% GPT ↑ nach 1 Wo: 17% Kreatinin ↑ nach 1 Wo: 35%
Sundar et al. 2003a	Kinder < 12 a	1,5 mg/kg/d, 4 Wo 2,5 mg/kg/d, 4 Wo	19/21 15/17	Erbrechen 33-39% Diarrhoe 5-17%
Bhattacharya et al. 2004	Indien, Kinder, 2-11 a	2,5 mg/kg/d	75/79	Erbrechen: 26% Diarrhoe: 25% GOT ↑ nach 1 Wo: 19%

Singh et al. 2006	Indien, Kinder 1-14 a Vergleich mit Ampho.	2,5 mg/kg/d o.d. 2,5 mg/kg/d b.i.d.	41/44 19/20	Erbrechen: 36% bzw. 35% Diarrhoe 41% bzw. 40% GPT ↑: 63% bzw. 55%
----------------------	---	--	----------------	---

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

Im Jahre 2004 wurde eine Phase-4-Studie publiziert, die zeigte, dass (in Indien) Miltefosin auch ambulant gegeben werden kann (Bhattacharya et al. 2007). Eine ähnliche Studie wurde 2011 aus Bangladesch publiziert, bei 977 Patienten wurde nach 6 Monaten eine *per protocol* Heilungsrate von 85% gesehen (Rahman et al. 2011). Zur Pharmakokinetik siehe Dorlo et al. 2012.

Vergleich liposomales Amphotericin B vs. Miltefosin

Eine Studie zum direkten Vergleich der beiden Substanzen liegt nicht vor. Gründe für die Bevorzugung von liposomalem Amphotericin B als Mittel der ersten Wahl in dieser Leitlinie sind:

- Insgesamt bessere Studienlage (auch aus Studien zur antimykotischen Therapie)
- Weniger Nebenwirkungen
- Eventuell unsichere Compliance bei ambulanter Therapie mit Miltefosin, daher Gefahr der Resistenzentwicklung

Kombinationstherapie mit Amphotericin B und Miltefosin

Vorteile einer Kombination von lipid-assoziiertem Amphotericin B und Miltefosin könnten kürzere Therapiedauern sowie die Vermeidung von Resistenzentwicklungen sein. Der erste Phase-3 *non-inferiority trial* wurde dementsprechend 2011 aus Indien publiziert (Sundat et al. 2011a). Die Heilungsrate (intention-to-treat) mit einmalig 5 mg/kg liposomalen Amphotericin B + 7 Tage Miltefosin lag nach 6 Monaten bei 97,5% im Vergleich zu 93% mit Amphotericin B.

Andere Substanzen

Es wurden mehrere Studien zu Paromomycin (Jha et al. 1998; Thakur et al. 2000a; Thakur et al. 2000b, Jamil et al. 2015) und Pentamidin (Jha 1983; Thakur 1984; Jha et al. 1991; Thakur et al. 1991; Mishra et al. 1992; Das et al. 2001, Musa et al. 2010) aufgelegt. In einer Phase-III-Studie (Sundar et al. 2007b) sowie in einer Phase-IV-Studie (Sinha et al. 2011) in Indien zeigte sich eine Wirksamkeit von >9%. Paramomycin ist zwar seit 2006 in Indien auf dem Markt, in Deutschland aber nicht zugelassen und die Datenlage ist deutlich schlechter als für Amphotericin B oder Miltefosin.

Pentamidine weist 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.

Therapie bei Kindern

Die Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin B bei Kindern ist in mehreren Studien, die von Miltefosin in zwei Studien (s.o.) nachgewiesen. Vergleichende Studien mit Amphotericin B und Miltefosin existieren nicht. Die Sicherheit bei Kindern wurde insbesondere bei Kindern mit Mykosen gezeigt (Sunakawa et al. 2012). Zur Dosierung des Miltefosine bei Kindern siehe Dorlo et al. 2012.

Therapie bei Schwangeren

Liposomales Amphotericin B ist das Mittel der Wahl in der Schwangerschaft, die Sicherheit wurde in kleineren Fallstudien gezeigt (Pagliano et al. 2005, Mueller et al. 2006, Figueiró-Filho et al. 2008). Miltefosin ist teratogen und sollte während der Schwangerschaft nicht gegeben werden (Sundar et al. 2007a).

Therapie bei HIV-Infizierten

Diagnose und Management von Leishmanien/HIV-Koinfektionen sind problematisch und sollten grundsätzlich in spezialisierten Zentren erfolgen. Relaps sind häufig, auch mit kutanen Manifestationen (Calza et al. 2004).

Antimon-Verbindungen sollten nicht eingesetzt werden wegen hoher Behandlungs-assoziiertes Letalität (Ritmeijer et al. 2001, 2006, 2011, Collin et al. 2004).

Es liegen einige Studien mit lipid-assoziiertem Amphotericin B vor. In einer kleinen vergleichenden spanische Studie mit Amphotericin B Lipid-Komplex (Abelcet) 3 mg/kg/Tag für 5 Tage (N=18) oder 10 Tage (N=20) und mit Meglumin-Antimoniat 20 mg/kg/Tag für 28 Tage (n=19) waren die Heilungsraten 33%, 42% und 37% (Laguna, Videla et al. 2003). In einer äthiopischen Studie war die „initial cure rate“ mit einer Gesamtdosis von 30 mg/kg bei 60% (Ritmeijer et al. 2011). In einer Studie in Indien mit 20-25 mg/kg über 4-15 Tage war das initiale Ansprechen gut, die Relaps-Raten nach 1 oder 2 Jahren aber hoch mit 8% bzw. 26,5% (Sinha et al. 2011). Dabei waren CD4+ Zellzahlen von >250-300/ μ l sechs Monate nach Therapie mit einem sehr niedrigen Rezidivrisiko assoziiert.

Zum Miltefosin liegen Anwendungsbeobachtungen vor, zum Teil war Miltefosin besser als Amphotericin B (Schranner et al. 2005). In einer Zusammenfassung von 39 Patienten sprachen die meisten zunächst auf Miltefosin an, bei den meisten kam es aber auch zu einem Relaps nach Therapieende (Sindermann, Engel et al. 2004). In einer Studie in Äthiopien war Miltefosin weniger effektiv als Natrium Stibogluconat (initial treatment failure 18% vs. 5% und Relaps 25% vs. 5%) (Ritmeijer et al. 2006). In einer retrospektiven Auswertung war auch die Kombination von Miltefosine mit Amphotericin B gut wirksam (Mahajan et al. 2015).

Ohne Sekundärprophylaxe sind Rückfälle häufig (Mira et al. 2004, Cota et al. 2011). 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). Weiterhin liegt vor ein Bericht über die erfolgreiche Sekundärprophylaxe mit Pentamidin (6 mg/kg alle 3 Wochen) vor (Patel et al. 2009).

Literatur:

- Anabwani, G. M. 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
- Bern C et al. (2006) Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Inf Dis* 43:917-24
- Bhattacharya, S. K. et al. (2004). Efficacy and tolerability of Miltefosin for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 38: 217-21.
- Bhattacharya S.K. et al. (2007) Phase 4 trial of Miltefosin for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Inf Dis* 196:591-8
- Bodhe, P.V. 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.
- Buffet P. A. et al. (2011) Traitement des leishmanioses en France: proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Méd* 40:173-84
- 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. 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. 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.
- Collin S et al. (2004) Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcome of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clin Inf Dis* 38:612-9