



AWMF-Register Nr.	042/007	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie der
Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit
(DTG)
in Zusammenarbeit mit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
(PEG)
und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Diagnostik und Therapie der kutanen und mukokutanen Leishmaniasis in Deutschland

Es ist Ziel der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), mit dieser Leitlinie Dermatologen, Infektiologen und Tropenmediziner bei ihren diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen in Deutschland zu unterstützen. Bei Problemen und Unsicherheiten sollte nicht gezögert werden, Kontakt mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufzunehmen oder bei komplizierten Fällen oder fehlenden diagnostischen und therapeutischen Ressourcen entsprechend dieser Leitlinie den Patienten dorthin zu verlegen (siehe Liste der Institute unter www.dtg.org).

Die Forschung auf diesem Gebiet ist im Fluß. Redaktionsschluss für die Berücksichtigung der internationalen Literatur ist der 10. November 2010. Eine Revision ist in 4 Jahren geplant.

Die ergriffenen Maßnahmen zur Erstellung dieser Leitlinie sind am Ende aufgeführt. Die vorliegende Leitlinie entspricht einer S1-Leitlinie nach den Kriterien der AWMF.

1. Steckbrief der Erkrankung

Protozoen des Genus *Leishmania* verursachen einen Komplex an kutanen und viszeralen Erkrankungen (Leishmaniasis, auch Leishmaniose), deren jeweilige Form und Schwere von der *Leishmania*-Spezies und bis zu einem gewissen Grad von der Immunantwort des befallenen Individuums abhängen.

Sie werden nach den Hauptmanifestationen klassifiziert in

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

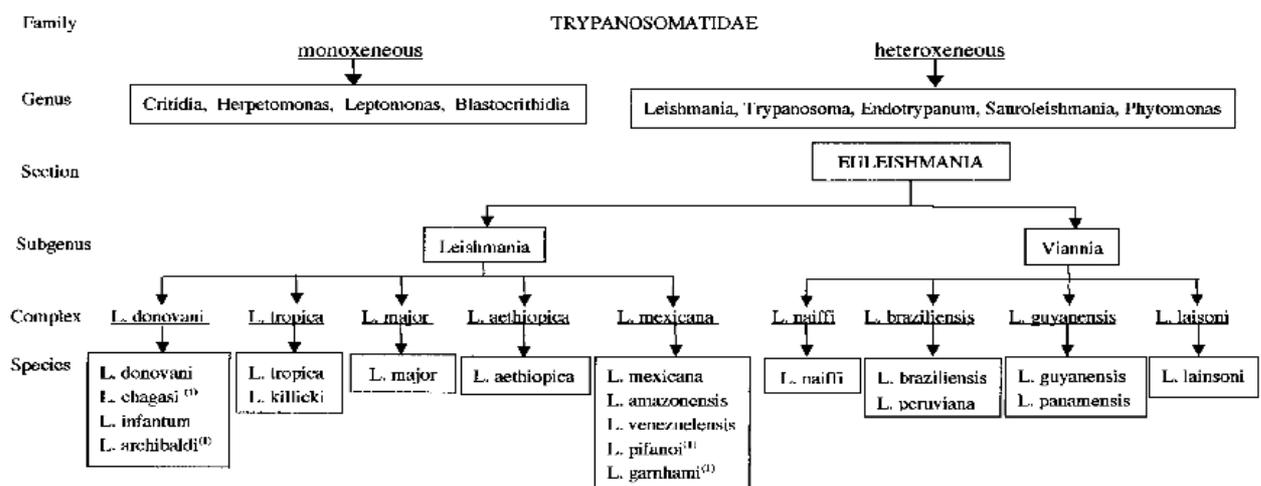
Die kutane Leishmaniasis wird weiter in die kutane Leishmaniasis der Alten (Old World - OWCL) und Neuen Welt (New World - NWCL) eingeteilt.

Gegenstand der vorliegenden Leitlinie ist die kutane und mukokutane Leishmaniasis. Die MCL ist eine spezielle Manifestationsart einer zunächst kutanen Verlaufsform durch bestimmte Erreger der CL die in die Schleimhäute (besonders des Nasopharynx) disseminieren und dort schwere Gewebedestruktionen verursachen.

Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der viszeralen Leishmaniasis ist über www.awmf.org abrufbar.

1.1. Erreger

Leishmanien gehören zur Familie der Trypanosomen-ähnlichen Protozoen. Innerhalb des Genus *Leishmania* unterscheidet man die Subgenera *Leishmania* und *Viannia*. Anstelle der offiziellen Speziesbezeichnung (z.B. *L. L. major*, *L. V. braziliensis*) wird im Folgenden eine vereinfachte Nomenklatur unter Weglassung des Subgenus benutzt.



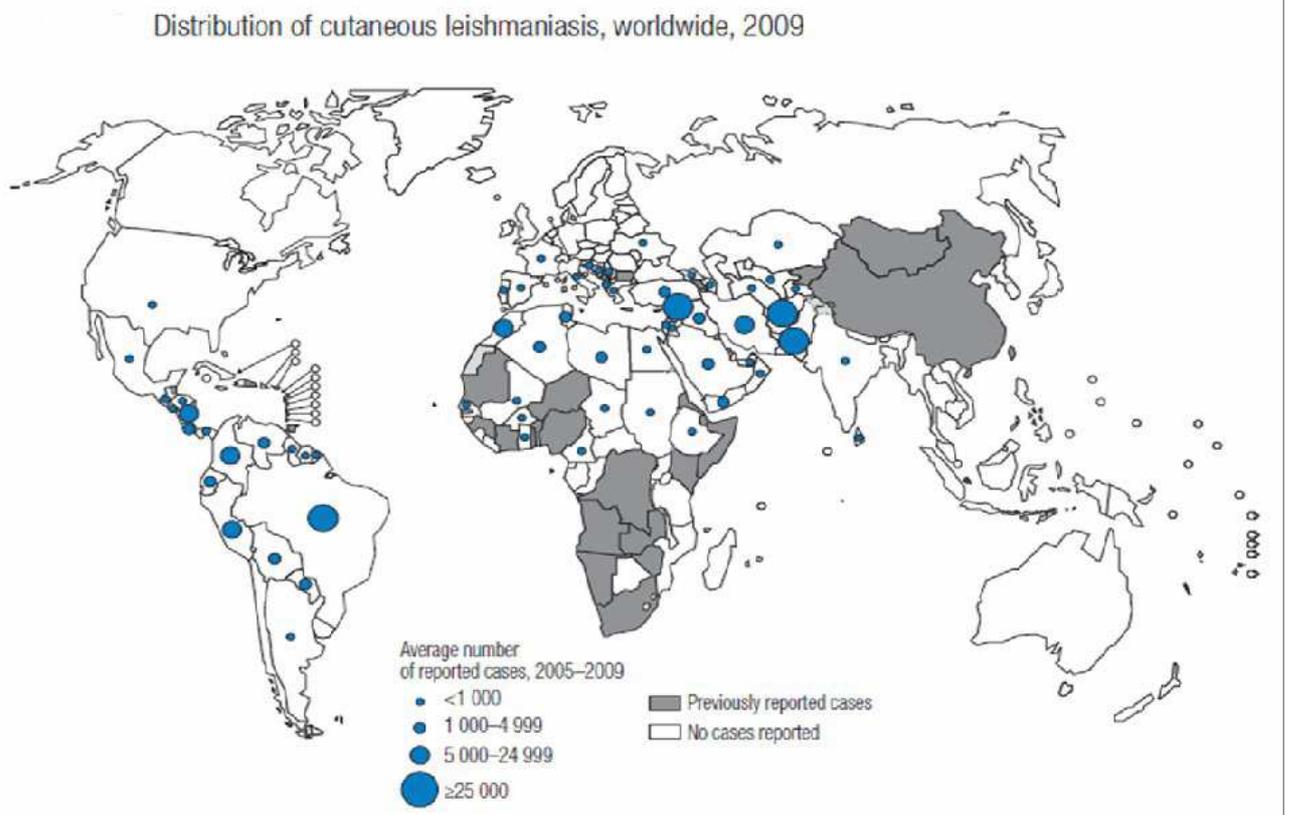
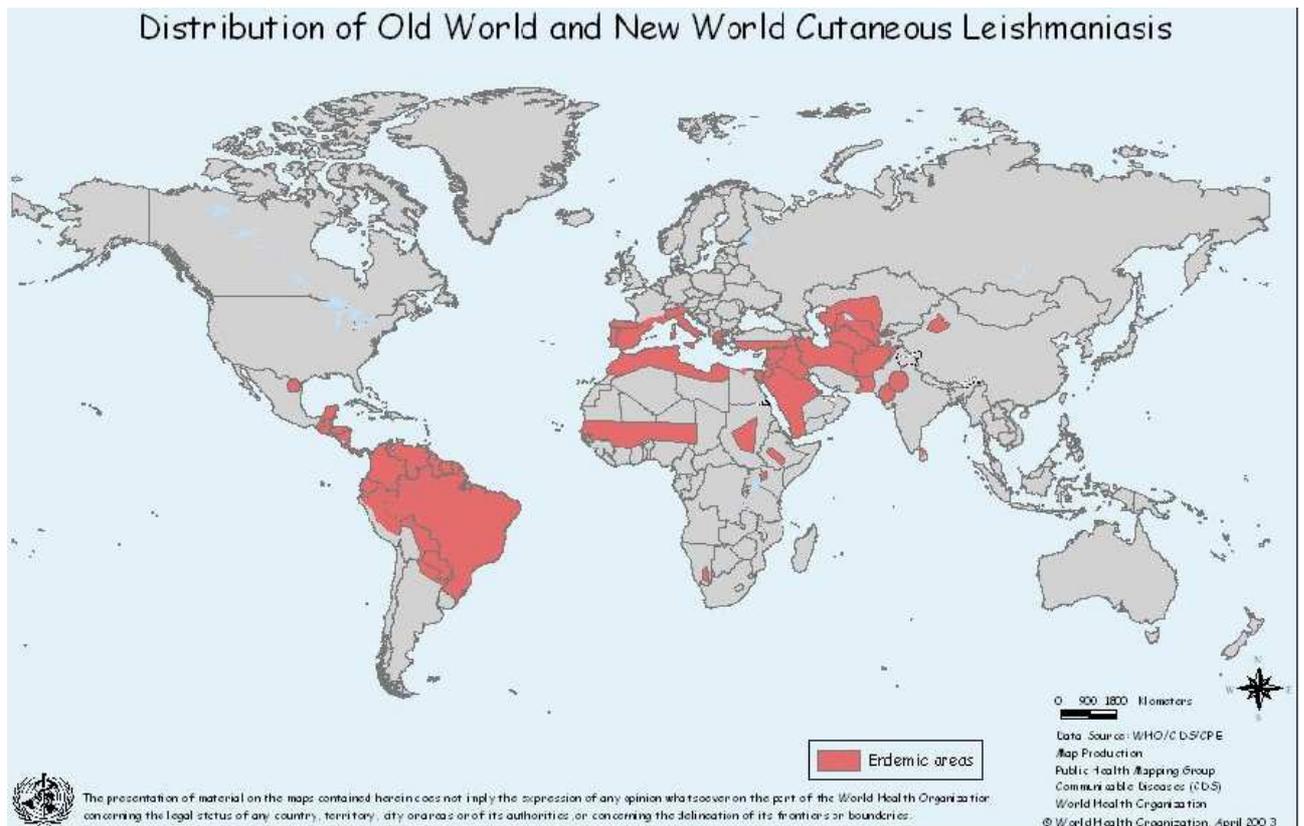
(1) some authors do not consider these parasites as separate species

Fluxogramm der derzeitigen Klassifikation der Leishmanien [1]

1.2. Epidemiologie

Die Verbreitungsgebiete (wichtiger anamnestisch eruierbarer Risikofaktor für die Diagnose) sind die Mittelmeer-Anrainerstaaten und alle Mittelmeerinseln, der Nahe und Mittlere Osten, die südlichen GUS-Staaten und Mittelasien, der indische Subkontinent, Sri Lanka, Pakistan, Nordwest-China, Nord-, Ost, Zentral- und Westafrika (z.B. Marokko, Tunesien, Äthiopien, Zentralafrikanische Republik, Kenia, Sudan und Namibia) sowie weite Teile von Mittel- und Südamerika (z.B. Mexiko, Guatemala, Honduras, Costa Rica; Brasilien, Bolivien, Peru, Ecuador, Französisch-Guayana, Venezuela, Paraguay). Es existieren Hinweise für das vereinzelt Vorkommen autochthoner Erkrankungen außerhalb klassischer Endemiegebiete und für eine Ausbreitung der Sandmückenvektoren in nördlichere Regionen [2-3].

Viele der nach Deutschland importierten Erkrankungen stammen aus den Urlaubsländern um das Mittelmeer. Die Kanarischen und die Kapverdischen Inseln gelten bisher als Leishmaniasis-frei.



1.3. Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch Sandmücken (Gattung *Phlebotomus* in der Alten Welt sowie *Lutzomyia* und *Psychodopygus* in der Neuen Welt). Die mit der Blutmahlzeit aus dem Reservoir aufgenommene unbewegliche amastigote Form reift in den Vektoren zu infektiösen (metazyklischen), begeißelten Leishmanien (sog. Promastigote) heran. Die sehr kleinen Sandmücken (1-3 mm) sind überwiegend dämmerungs- und nachtaktiv, je nach Spezies anthropophil und/oder zoophil, endo- oder exophag. Ihr Flugradius ist auf 50-100m begrenzt (Ausnahme: Neuwelt-Sandmücken, die zum kollektiven Schwärmen neigen). Windverdriftung ist möglich, i.d.R. wird aber ab etwa 5 km/h die Flugaktivität eingestellt. Eine Flughöhe von 1,5-2m wird selten überschritten.

Reservoir für humanpathogene Leishmanien sind entweder geeignete Reserviertiere (z.B. Nager, Hundartige; sog. zoonotische CL (ZCL) oder der Mensch (anthroponotische CL (ACL)). Selten Übertragung durch Bluttransfusion, Geschlechtsverkehr, Laborunfall „needle sharing“ sowie transplazentar.

1.4. Inkubationszeit

2 Wochen bis mehrere Monate (bis zur Entwicklung der typischen Läsion dauert es i. d. R. mehrere Wochen).

1.5. Klinik

Die klinische Verlaufsform der CL hängt von der Spezies und dem genetischen, immunologischen und kulturellen Hintergrund des Patienten ab. Es gibt keine strenge Korrelation zwischen der klinischen Form und der Parasitenspezies. Eine einzelne Leishmania-Spezies, selbst ein einzelnes Zymodem, kann morphologisch unterschiedliche Hautläsionen auslösen. Umgekehrt kann ein und dieselbe Hautmanifestation durch verschiedene Leishmanienspezies verursacht sein [5].

Nach der Infektion entwickelt sich eine rote Papel, die zu einem Knoten oder Plaque heranwächst und meistens ulzeriert. Das Ulkus ist unregelmäßig konturiert, hat leicht erhabene, manchmal hyperkeratotische Ränder und typischerweise oft krustige Beläge (OWCL). Mitunter befinden sich weitere Ulzera in unmittelbarer Nähe (Autoinokulation) oder an weiteren unbedeckten Körperteilen (multilokale Infektion). Prädilektionsstellen sind unbedeckte Hautareale.

Die Ulzera heilen bei der OWCL in der Regel spätestens nach 2 Jahren spontan unter Hinterlassung einer flachen, z.T. entstellenden Narbe ab.

Wegen der zunehmenden Häufigkeit der CL als „Reisedermatose“ sollte auch in nicht endemischen Regionen bei Bestehen von chronisch ulzerierten Papeln, Plaques oder Knoten an primär unbedeckten Körperstellen („schlecht heilender Insektenstich“) und bei positiver Reiseanamnese an das Vorliegen einer Leishmaniasis gedacht werden.

Bei Vorliegen einer Infektion mit einer NWCL durch Subgenus *Viannia* oder durch *L. amazonensis* sollte auch der Nasen-Rachen-Raum inspiziert werden.

1.5.1. Differentialdiagnosen

An folgende Differentialdiagnosen sollte gedacht werden:

- **Ekthym(a) oder erosiv-ulzerierte Pyodermie**

Häufigste irrtümlich für CL gehaltene Dermatose bei Touristen aus Endemiegebieten mit Ulzera. Hierbei handelt es sich aber um Ekthyma bzw. um ulzerierende Formen der Impetigo durch *Staphylococcus aureus* oder β -hämolyisierende Streptokokken. Sie wird durch das feucht-warme Klima in diesen Ländern begünstigt (Okklusionseffekt). Die Prädilektionsstellen des Ekthyma sind die Beine. Es zeigt sich ein Ulkus mit scharf begrenzten, gleichsam ausgestanzten Rändern, rotem, teils matschigem, aber selten krustig belegtem Ulkusgrund, und umgebendem Erythem. Es geht

häufig von einer Pustel, einer Erosion, oder einem Insektenstich oder auch einer Follikulitis aus. Die primäre Läsion dehnt sich innerhalb von wenigen Tagen auf ein 1–3 cm großes schmerzhaftes Ulkus aus, also wesentlich schneller als die CL. Dieses anamnestische Kriterium ist für die Abgrenzung entscheidend.

- **Primäre Hauttuberkulose (tuberkulöser Primärkomplex)**

Der Primäraffekt bei Infektion mit *M. tuberculosis* durch kleine Hautläsionen besteht aus einer Papel, die schnell in ein schmerzloses, schmierig-eitrig belegtes Ulkus mit überhängenden, unregelmäßigen Rändern übergeht (im Gegensatz zum krustig belegten Ulkus mit erhabenem Randwall bei der CL). Der Tuberkulin-Test wird nach 4–6 Wochen positiv.

- **Tuberculosis cutis verrucosa, postprimäre Inokulationstuberkulose, Leichentuberkel**

Hierbei handelt es sich um eine Re-Infektion bei guter Abwehrlage gegen *M. tuberculosis* und ohne aktive Tuberkulose anderer Organe. Meist berufsbedingtes Auftreten an den Handrücken oder Fingern durch kontaminierte Gegenstände oder Gewebe. Es beginnt mit einer hyperkeratotischen entzündlichen Papel, aus der plattenartige Herde mit verruciformen Hyperkeratosen und umgebendem entzündlichen Hof entstehen. Durch zentrale Rückbildung können ringförmige oder bogige Effloreszenzen entstehen.

- **Atypischen Mykobakteriosen** (v.a. auch bei Reisenden)

Buruli-Ulkus (*Mycobacterium ulcerans*). Nodulär ulzerierende Hautinfektion bei der 3 Monate nach Infektion am Eintrittsort (Mikrotraumata durch Pflanzen) ein schmerzloser, subkutaner, beweglicher Knoten entsteht, der sekundär auch ulzeriert und sich dann schnell ausbreitet. Charakteristisch sind hier ähnlich wie bei der unkompliziert verlaufenden CL, Schmerzlosigkeit und Fehlen von Allgemeinsymptomen. Die Ulzeration zeigt sich mit unterminierten Rändern und kann auch tiefere Schichten einbeziehen. Häufig in Westafrika, weitere Endemieherde finden sich in Australien, Asien, Mexiko und Südamerika, dort wo langsam fließende Gewässer Regenwälder drainieren.

Schwimmbadgranulom (*Mycobacterium marinum*). Granulomatöse, papulonoduläre Hautläsion meist im Bereich der Extremitäten, die sich innerhalb von 2–6 Wochen am Verletzungsort aus einer roten Papel und einem entzündlichen, lividroten Knötchen mit hyperkeratotisch, verruköser Oberfläche bildet. Die Läsion kann exulzerieren, es entleert sich dann blutig-seröses oder eitriges Exsudat. Die Läsionen entstehen wegen des Wachstumsoptimum von 32 Grad häufig über einem Knochenvorsprung (Ellbogen), an den Fingern (bei Rechtshändern an der rechten Hand) oder am Knie. Die Lymphknoten werden meist nicht befallen.

M. fortuitum verursacht verschiedenartige Symptome, u.a. aber auch schmerzhafte rote Knoten und oberflächliche Ulzera (mykobakterielle Furunkulose).

- **Lepra**

Bei Vorliegen einer rezidivierenden oder diffusen CL bereiten manche Formen der Lepra (BT) wegen der normalerweise fehlenden Ulzeration am ehesten differentialdiagnostische Schwierigkeiten, nicht jedoch gegenüber der klassischen CL.

- **Tiefe Trichophytie bzw. entzündlich-pustulöse Tinea** (durch zoophile und geophile Fungi)

Hier liegen Follikulitiden und hoch entzündliche Plaques vor, die - im Gegensatz zur CL – zum Teil eitrig einschmelzen und schmerzhaft sind sowie Fieber und Abgeschlagenheit zur Folge haben. Prädilektionsstellen sind bei Kindern Unterarme und der behaarte Kopf, bei Männern Bart und Halsregion.

- **Lues I (ulzerierender Primäraffekt)**

Die typischen Prädilektionsstellen, die meist fehlenden Krusten und Hyperkeratosen sowie die entsprechende Anamnese erleichtern die Differentialdiagnose, der direkte oder indirekte Erregernachweis sichert sie

- **Hauttumore**

Klinisch kann insbesondere ein spinozelluläres Karzinom mit Ulzeration und Hyperkeratosen an lichtexponierten Körperstellen einer CL ähneln. Die histologische Untersuchung hilft bei der Abgrenzung. Bei der MCL ist v.a. an Mykosen, Lues, Histoplasmose, Sarkoidose, Tumore und Lymphome zu denken. Wegweisend sind hier das mutilierende Auftreten an der Schleimhaut und die Narben als Zeichen einer abgelaufenen CL.

1.5.2. Einteilung der Verlaufsformen

Bei den klinischen Verlaufsformen wird in diesen Leitlinien grundsätzlich zwischen „einfachen“ und „komplexen“ Läsionen unterschieden [6-7]:

Als „komplex“ wird eine CL definiert, wenn sie sich mit mindestens einem der folgenden Merkmale manifestiert:

- mehr als 3 Läsionen
- einer Einzelläsion von mehr als 40mm im Durchmesser
- Läsionen an kosmetisch und funktionell heiklen Hautarealen wie z.B. im Gesicht, an den Händen, über Gelenken und in der Nähe von Haut-Schleimhaut-Übergängen
- Lymphangitis oder -adenitis („sporotrichoide“ Verlaufsform) bzw. Auftreten von Satellitenläsionen
- therapierefraktäre Läsionen

1.5.3. Besondere klinische Verlaufsformen

- **Mukokutane Leishmaniasis (MCL)**

Bei der MCL handelt es sich um eine Disseminierung von Leishmanien meist des Subgenus *Viannia* aus den ursprünglich kutanen Herden in die Schleimhäute (vor allem *L. braziliensis*, aber auch *L. guyanensis* und *L. panamensis* und ggf. auch *L. peruviana*, *L. naiffi* und *L. lainsoni*). In seltenen Fällen wird die Disseminierung auch bei anderen Spezies (z.B. *L. infantum*) beobachtet.

Die MCL tritt bei ca. 1-5% der unzureichend oder nicht behandelten selten aber auch bei korrekt behandelten Patienten des Subgenus *Viannia* auf. Weitere Risikofaktoren sind eine hohe Anzahl kutaner Läsionen und männliches Geschlecht. In der Hälfte der Patienten tritt sie nach 2 Jahren, bei 90% innerhalb von 10 Jahren nach der primären kutanen Infektion auf, die daher oft nur noch an den zurückbleibenden Narben erkennbar ist. Sie geht mit einer gesteigerten zellulären Immunreaktion einher. Bei der MCL beginnt die Gewebsdestruktion meist am Nasenseptum mit nachfolgender Perforation. Die Primärinfektion an der Haut ist kann meist schon abgeheilt. Der Prozess schreitet auf den Nasen-Rachen-Raum, den Pharynx, den Larynx und die Trachea fort und kann auch die Augen betreffen. Unbehandelt kommt es häufig durch Destruktion, Superinfektion und Obstruktion zur Schluckunfähigkeit und Kachexie mit Todesfolge.

- **Rezidivierende kutane Leishmaniasis (LR)** (meist *L. tropica*, gelegentlich *L. braziliensis*)

In bis zu 6% der Fälle [8] kann es nach 1 bis 15 Jahren zu einer LR kommen, bei der die Betroffenen mehrere Monate nach Abheilung rötliche, unregelmäßig konturierte, schuppige Papeln in oder um die Primärläsion entwickeln (tuberkuloide Granulome). Die Läsionen enthalten nur wenige Leishmanien. Die spezifische zellvermittelte Immunreaktion auf Leishmaniantigene (Leishmanin-Test, Montenegro-Test) ist intakt.

- **Viszerotrope Verlaufsform** (*L. tropica*)

Eine Viszeralisierung der kutanen Verlaufsform durch *L. tropica* wurde erstmals nach dem ersten Golfkrieg bei amerikanischen Soldaten beschrieben [9-15].

Obwohl die beiden folgenden Krankheitsbilder klar definiert sind, kommt es in der Literatur immer wieder zum Fehlgebrauch der Termini:

- **Diffuse kutane Leishmaniasis** (auch Anergic Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (ADCL))

Kommt sehr selten bei Infektion mit *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi* sowie *L. aethiopica* und *L. major* vor. Bei immunsupprimierten Patienten kann diese Form auch bei weiteren Spezies auftreten. Durch unkontrollierte lymphogene oder hämatogene Ausbreitung entstehen multiple, über den ganzen Körper verteilte Hautknoten, die nur sehr selten ulzerieren aber extrem hohe Parasitenzahlen aufweisen. Immunologisch liegt eine Anergie vor (keine spezifische T-Zellantwort gegen Leishmanien, DTH/Leishmanin-Test immer negativ, Th1<<Th2). Eine Therapie ist nur sehr schwer möglich [16-17].

- **Disseminierte kutane Leishmaniasis** (auch Borderline Disseminated Cutaneous Leishmaniasis (BDCL))

Tritt im Nord- und Nordostbrasilien (Bahia, Ceara, Einzelfälle in Französisch-Guayana, Ecuador, Kolumbien) bei ca. 0.2% aller Fälle durch *L. braziliensis*, selten *L. guyanensis* und *L. panamensis* sowie im Nordbrasilien (Pará) in einer klinisch divergenten Form bei *L. amazonensis* auf. Bei der erstgenannten Form kommt es durch schnelle lymphogene od. hämatogene Parasitenaussaat (ausgehend von der Primärläsion) zu 10-800 pleomorphen (erythematös, papulös, akneiform, ulzeriert) Läsionen mit geringer Parasitenzahl in > 2 nichtbenachbarten Körperregionen [18-20]. Unbehandelt tritt in bis zu 38% der Fälle eine MCL auf. Bei der durch *L. amazonensis* verursachten BDCL entstehen durch langsamere, lymphogene Parasitenaussaat (ausgehend von der Primärläsion) <10 erythematöse Plaques teilweise mit Beteiligung der Lymphknoten und einer hohen läsionalen Parasitenzahl.

Immunologisch liegt beiden Formen der BDCL eine reduzierte zelluläre Immunantwort zugrunde (DTH/Leishmanin-Test positiv oder negativ; Th1-Zytokine reduziert)

1.6. Risikogruppen

Reisende und Soldaten nach Aufhalten in Endemiegebieten, ausländische Mitbürger, Migrationsarbeiter, Asylsuchende, Flüchtlinge aus Endemiegebieten, Migranten sowie Immunsupprimierte.

2. Diagnostik

Die Diagnose einer kutanen oder mukokutanen Leishmaniasis ist schwierig [21]. Zum einen sind Ärzte in Deutschland mit der Erkrankung wenig vertraut, zum anderen ist der Erreger oft nur in geringer Anzahl im Gewebe vorhanden. Dies führt in Deutschland oft zu erheblichen Verzögerungen in der Diagnosestellung [22-23]. Hinzu kommt, daß insbesondere mukokutane oder rein mukosale Formen mit einer Latenz von Monaten bis Jahren nach Exposition im Endemiegebiet auftreten können.

Beweisend für die Diagnosestellung ist der Nachweis von Leishmanien oder Leishmanien-Desoxyribonukleinsäure (DNS) im Gewebe. Aufgrund speziesspezifischer Therapieempfehlungen ist unbedingt eine Differenzierung der verursachenden *Leishmania*-Spezies anzustreben. Ist aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und/oder der Anamnese auch an andere Infektionen zu denken (z.B. Hauttuberkulose), so sind frühzeitig entsprechende diagnostische Maßnahmen einzuleiten.

2.1. Wann sollte an eine Diagnostik gedacht werden?

Bei jedem Patienten, der sich

- in den letzten Wochen bis Monaten (MCL: bis Jahren) in einem Endemiegebiet aufgehalten hat

und

- nicht heilende Haut- und/oder Schleimhautveränderungen aufweist, die länger als 3-4 Wochen bestehen.

2.2. Wer kann die Diagnostik durchführen?

Jeder Arzt, der das erforderliche Material entnehmen (s.u.) und einem Labor zuleiten kann, das über Methoden für den mikroskopischen Nachweis des Parasiten, den molekularbiologischen Nachweis von Leishmanien-DNS, die Kultivierung der Erreger und/oder für die (immun-)histologische Aufarbeitung verfügt.

Bei der Diagnose einer multiläsionalen CL, einer CL mit Lymphknotenbeteiligung und bei der MCL können auch serologische Verfahren zusätzliche Hinweise liefern (der Erregernachweis ist jedoch dem Antikörpernachweis immer vorzuziehen).

2.3. Notwendige Basisdiagnostik

Zur Diagnostik ist zellreiches Material erforderlich, welches möglichst unblutig gewonnen werden sollte.

Zur Verfügung stehen dafür Biopsie, „Skin scraping“, „Slit skin smear“ und Aspirat (Einzelheiten siehe unten).

Welches Entnahmeverfahren gewählt wird, hängt von individuellen Faktoren des Untersuchers und Patienten ab. Biopsien bieten den Vorteil, dass ausreichend Material für die parallele Durchführung mehrerer Diagnostikmethoden einschließlich der Differentialdiagnostik (Histologie, weitere kulturelle oder molekulare mikrobiologische Untersuchungen) gewonnen wird und die Sensitivität entsprechend hoch ist.

2.3.1. Verfahren zur Probengewinnung

Nach sorgfältiger Hautdesinfektion kann durch folgende Methoden Gewebe zur Leishmaniendiagnostik gewonnen werden:

- **Biopsie:** Stanzbiopsie (z.B. 4 mm Stanzzylinder) vom Rand einer Läsion entnehmen. Biopsie teilen für
 - (a) parasitologische Untersuchungen (in wenig, steriler 0.9% NaCl-Lösung); ermöglicht neben mikroskopischer Untersuchung den molekularbiologischen und kulturellen Erregernachweis und
 - (b) dermatohistologische Untersuchungen (in Formalin); erlaubt allgemeine Histopathologie sowie ggf. Immunhistologie.
- **„Skin scraping“:** Mittels Skalpell oder Scharfem Löffel wird Gewebe möglichst unblutig aus Zentrum und Rand einer Ulzeration entnommen [24-25].
Ein sich bildendes Exsudat kann ebenfalls zur Diagnostik benutzt werden („skin scrape/exudate“) [26].
Für mikroskopische Untersuchungen wird das Material unfixiert auf einen Objektträger aufgebracht, für PCR und Kultur in einer kleinen Menge steriler 0.9% NaCl-Lösung verschickt.
- **„Slit skin smear“:** Mit einer sterilen Lanzette oder einem sterilen Skalpell werden möglichst unblutig eine oder mehrere Inzisionen (z.B. 3 mm lang und 3 mm tief) in die geschlossene Läsion oder den Ulkusrand gesetzt. Nach Entfernung des Blutes mit steriler Gaze wird von der Wand der Inzisionen Gewebe abgekratzt [27].
Für mikroskopische Untersuchungen wird das Material unfixiert auf einen Objektträger aufgebracht. Kultur und PCR können versucht werden, sofern das Material ausreicht. Dazu wird das Material in einer kleinen Menge steriler 0.9% NaCl-Lösung verschickt.

- **Aspirat:** Mit einer feinen Kanüle (27 G) wird eine geringe Menge steriler NaCl-Lösung in die geschlossene Hautläsion injiziert. Nach mehrfacher Rotation der Kanüle wird Flüssigkeit reaspiert. Diese wird auf einem Objektträger ausgestrichen und unfixiert verschickt. PCR und Kultur können auch versucht werden [27], meist ist das Material jedoch nicht ausreichend.

Zusätzliche Hinweise zur Probengewinnung

- Relevante bakterielle Superinfektionen sollte vor Probenentnahme antibakteriell behandelt werden.
- Die Erfolgsquoten der verschiedenen Materialien bzw. Entnahmetechniken sind stark untersucherabhängig. Biopsien erbringen ausreichend Material für Mikroskopie, PCR und Kultur sowie zusätzlich histopathologische Untersuchungen und sollten daher angestrebt werden, wenn eine Leishmaniasis mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen werden soll.
- Weniger invasive Methoden haben u.a. an kosmetisch oder anatomisch problematischen Stellen oder unter Feldbedingungen ihre Berechtigung [26].
- Jegliche Probenentnahme ohne ausreichende Lokalanästhesie ist meist insuffizient. Der Zusatz von Adrenalin unterstützt die unblutige Probengewinnung.

2.3.2. Methoden zum Leishmanien-Nachweis

• **Mikroskopischer Nachweis im zytologischen oder histologischen Präparat**

Vorteile: Hohe Spezifität, da direkter Parasitennachweis. Zeitnah.

Nachteile: Variable, oftmals geringe Sensitivität (besonders bei länger bestehenden kutanen Läsionen und MCL ist die Parasitendichte oft unterhalb der mikroskopischen Nachweisgrenze). Erfordert besondere Erfahrung, da aufgrund der geringen Größe von Amastigoten oder wegen mangelnder Kenntnis der Amastigotenmorphologie (Kinetoplast!) Leishmanien leicht übersehen werden oder umgekehrt andere Strukturen als Leishmanien fehlgedeutet werden. Fehlende Standardisierung. Keine Speziesdifferenzierung möglich.

• **Molekularbiologischer Nachweis von Leishmanien-DNS (PCR plus Sequenzierung und/oder multipler Restriktionsenzymverdau (RFLP))**

Vorteile: Hohe Sensitivität (aktueller Goldstandard) und Spezifität, ermöglicht Speziesdifferenzierung.

Nachteile: Spezialuntersuchung, die nur in wenigen Labors verfügbar ist. Fehlende Standardisierung (Inhouse-Methoden). Deutlich teurer als Mikroskopie oder Kultur. Speziesdifferenzierung ist aufwendig.

• **Leishmanien-Kultur**

Vorteile: sehr hohe Spezifität, da direkter Parasitennachweis. Die Erregeranzucht erlaubt die Speziesdifferenzierung (durch nachfolgende PCR plus Sequenzierung, PCR plus RFLP oder durch Isoenzymanalyse) sowie Resistenzbestimmungen (sowohl extrazellulär als auch intrazellulär in Makrophagenkulturen).

Nachteile: Spezialuntersuchung, die nur in sehr wenigen Labors verfügbar ist. Fehlende Standardisierung (Inhouse-Methode). Zeit bis zur Positivität in Abhängigkeit der Parasitendichte variabel (1-10 Tage).

Zusätzliche Hinweise zu den Nachweismethoden

- Die Sensitivität des mikroskopischen Parasitennachweises ist stark variabel (20-90%) und ist abhängig von Erfahrung, Mikroskopierdauer, Parasitendichte, sowie von der Art und dem Entnahmeort des Ausgangsmaterials [24, 27-32].

Der Nukleinsäurenachweis ist die sensitivste Methode für den Nachweis von Leishmanien und gilt daher als diagnostischer Goldstandard [21, 24, 27, 32-34]. Die Methode kann notfalls auch mit bereits fixiertem histologischem Material oder Objektträgern erfolgen (dabei allerdings Sensitivitätsverlust) [26, 35-36]. Falsch-positive Reaktionen infolge Kontamination oder Kreuzreaktion bestimmter PCR-Primer möglich [37]. Für die DNS-/RFLP-basierte

Speziesdifferenzierung stehen Genus-, Subgenus-, Komplex- und Spezies-spezifische Protokolle zur Verfügung.

- Die berichtete Sensitivität der Kultur liegt oft zwischen Mikroskopie und Nukleinsäurenachweis [24, 27-29, 34], teilweise aber auch über der Sensitivität der PCR [30]. Durch Verwendung von Spezialmedien können optimale Kultursergebnisse erzielt werden [2, 38].
- Die Kombination mehrerer Nachweismethoden erhöht die Sensitivität und ist daher anzustreben [27, 39]. Auch durch Entnahme mehrerer Proben läßt sich die Sensitivität steigern.
- Die Erregerdichte kann in Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie der Art der Manifestation, der beteiligten Spezies und dem Alter der Läsionen so gering sein, dass alle oben genannten Erregernachweise versagen, besonders bei CL-Läsionen, die länger als 3-6 Monate bestehen sowie bei MCL.
- Immunologisch findet sich bei der CL (besonders bei prolongierten Verläufen) eine IFN- γ -dominierte CD4+ T Zellantwort (Th1), die allerdings unter Kontrolle von IL-10 steht. Die Immunantwort bei der MCL ist durch eine Überexpression von IFN- γ und TNF und durch einen relativen Mangel an IL-10 charakterisiert [40-41]. Besonders bei der MCL treten daher granulomatöse Entzündungsreaktionen mit niedrigen Parasitenzahlen auf. Wenn sich bei chronischen Haut- und/oder Schleimhautveränderungen histologisch weder amastigote Formen noch Granulome finden, ist eine CL bzw. MCL unwahrscheinlich.

2.4. Notwendige weitere Diagnostik beim Nachweis von Leishmanien

Folgende Leishmanien-Spezies bzw. Komplexe sollten wegen Konsequenzen bezüglich der Therapie und Prognose differenziert werden:

- bei der CL/MCL der Neuen Welt Unterscheidung zwischen *L. mexicana*-Komplex und Subgenus *Viannia*
- bei Infektionen mit *L. mexicana*-Komplex Abgrenzung von *L. amazonensis*
- bei CL und den seltenen mukosalen Formen der Alten Welt Unterscheidung zwischen *L. infantum* und *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*.

Eine VL bei gleichzeitig bestehender CL wurde in Einzelfällen für *L. infantum* [42] und eine Viszeralisierung bei CL durch *L. tropica* (viszerotrope Verlaufsform) beschrieben [9-15, 43-44].

Eine Leishmanienaussaat bei CL-Patienten in innere Organe sollte ausgeschlossen werden, wenn

- Zeichen einer systemischen Erkrankung (z.B. Fieber, Anämie) vorliegen
- die Anamnese klinische Hinweise auf eine Immundefizienz liefert, z.B. Kortikosteroidtherapie, HIV, aktive Tuberkulose, immunsuppressive Medikamente, Chemotherapie
- sich aus einer einzelnen Hautläsion multiple Sekundärläsionen entwickelten (diffuse oder disseminierte CL; siehe 1.5.)

Siehe hierzu die VL-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit [45].

2.5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

2.5.1. Serologische Methoden

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass Sensitivität und Spezifität serologischer Tests von mehreren Faktoren abhängen [46-47]

- der beteiligten Spezies
- der klinischen Ausprägung (Zahl, Dauer und Größe der Läsionen)
- dem verwandten Antigen bzw. dem Laborverfahren (ELISA, Western-Blot, Immunfluoreszenztest).

Während Patienten mit einer einzelnen *Leishmania*-bedingten Hautläsion meist seronegativ sind [26], können bei multiläsionalen Manifestationen durchaus Anti-*Leishmania*-Antikörper nachweisbar sein [46].

Besonders bei CL/MCL der Neuen Welt mit langen Verläufen, Lymphknotenbeteiligungen (bubonische Leishmaniasis) und/oder geringer Parasitenzahl scheinen serologische Untersuchungen sinnvoll zu sein. Neuere Studien aus Brasilien und Peru berichten über Sensitivitätsraten zwischen 84% und 96% [48-50].

2.5.2. Leishmanin-Test

Der Leishmanin-Intrakutan-Test (sog. Montenegro-Test), bei dem ein Leishmanienextrakt intradermal appliziert wird um zu sehen, ob eine Anti-Leishmanien-T-Zellantwort vorliegt, hat bei der CL/MCL wahrscheinlich eine etwas höhere Sensitivität als serologische Methoden, ist aber wenig spezifisch [47] und in Deutschland nicht verfügbar.

In Fällen, in denen kein direkter Erregernachweis gelingt, aber das histologische Bild (granulomatöse Entzündung) und/oder die Serologie und das klinische Bild auf eine CL/MCL hinweisen, sollte mit einer tropenmedizinischen Einrichtung Kontakt aufgenommen werden.

2.6. Überflüssige Diagnostik

Serologische Untersuchungen bei der monoläsionalen CL der Alten Welt.

3. Therapie

Im Folgenden werden Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen gegeben. Die Übersichten zu den Studien, welche die Grundlage für die differenzierten Therapieoptionen darstellen, sind in Kapitel 4 zusammengestellt.

- Als Hilfestellung für die Therapieentscheidung und zur Anpassung der Therapie an die verschiedenen klinischen Verlaufsformen wird in diesen Leitlinien grundsätzlich zwischen „einfachen“ und „komplexen“ Läsionen unterschieden [6-7] (Definition siehe 1.5.2.)
- Aufgrund der Toxizität und der speziesabhängigen Wirksamkeit der eingesetzten Therapeutika sollte vor Therapiebeginn eine Speziesdifferenzierung angestrebt werden [51-52]. Da eine Behandlung nicht zeitkritisch ist, kann in Deutschland nach korrekter Probennahme und Probenversand eine adäquate und spezifische Diagnostik abgewartet werden.
- Grundlage für die Auswahl der Therapeutika ist bei der Behandlung in Deutschland die Leishmanien-Spezies, die aufgrund der Differenzierung ermittelt wurde.
- Sollte dies technisch nicht möglich sein, kann sich im Ausnahmefall die Therapieentscheidung auch auf die epidemiologischen Daten aus der Region stützen, in der sich der Patient potentiell infiziert hat. Die Spezies, die für die Infektion am wahrscheinlichsten in Frage kommt, sollte dann therapiebestimmend sein.
- Bei Patienten aus dem Verbreitungsgebiet des Subgenus *Viannia* ist dann jedoch immer systemisch zu behandeln.
- Aufgrund der geringen Erkrankungszahlen sind viele leishmanienwirksame Therapeutika in Deutschland grundsätzlich nicht oder nicht zur Behandlung der Leishmaniasis zugelassen. Dies ist bei der Aufklärung des Patienten vor Behandlung zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist die Beschaffung einiger Medikamente aus dem Ausland schwierig. Eine Beratung durch die Tropeninstitute ist hier möglich.
- Nachfolgende Therapieoptionen sind in Deutschland grundsätzlich möglich. Bei allen diskutierten Therapeutika sind die Fachinformation bzgl. Anwendung, Kontraindikationen, unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Interaktionen zu beachten.
- Zur Behandlung stehen lokale und systemische Therapeutika zur Verfügung. Keines der derzeit verfügbaren Medikamente kann in Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen als optimal angesehen werden.

3.1. Therapieauswahl systemisch/lokal

Systemisch behandelt werden grundsätzlich:

- komplexe Läsionen (Definition siehe 1.5.2.)
- NWCL durch Subgenus *Viannia* oder durch *L. amazonensis*
- mukokutane Verlaufsformen
- rezidivierende, disseminierte und diffus kutane Verläufe

Für eine Lokalbehandlung eignen sich:

- einfache Läsionen der OWCL
- einfache Läsionen verursacht durch *L. mexicana*-Komplex
- Läsionen bei Schwangeren und andere Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Therapie

3.2. Speziespezifische Therapieoptionen

- Es gibt derzeit keine für alle Komplexe und Spezies einheitliche und allgemeingültige Therapieempfehlung. Vielmehr muß der natürlichen Vielfalt der Spezies und dem breiten Spektrum der klinischen Erscheinungen aus den unterschiedlichen geographischen Regionen bei der Therapieentscheidung Rechnung getragen werden.
- Die natürliche Selbstheilung und der abwartende, nicht-therapierende Ansatz der WHO bei einfachen Läsionen in der Alten Welt [6] kann nicht unbedingt auf die Verhältnisse in Deutschland übertragen werden, weil
 - die Intention einer Immunisierung hier keine Rolle spielt,
 - die Diagnostik- und Therapieressourcen immer und überall zur Verfügung stehen und
 - das kosmetische Ergebnis einen hohen Stellenwert hat.
- Eine abwartende „Nicht-Behandlung“ kann aber durchaus mit dem Patienten im Einzelfall nach adäquater Diagnostik besprochen werden.
- Bevor alternative, weniger gut validierte oder experimentelle Therapieformen angewendet werden, muß eine sichere Speziesdiagnostik auch bei OWCL vorliegen.
- Bei der NWCL gilt dies im besonderen Maße für das Verbreitungsgebiet des Subgenus *Viannia* [39].

Die im Folgenden unter den Spezies aufgeführten Therapieoptionen stellen eine Rangfolge dar, die nach Auswertung der Literatur und den Erfahrungen der beteiligten Experten vorgenommen wurde.

3.3. Therapie der kutane Leishmaniasis der Alten Welt (OWCL)

- Nicht jede einfache Läsion der CL der Alten Welt muß therapiert werden, da die Erkrankung spontan ausheilen kann und z.B. im Falle von *L. major* keine größeren Komplikationen zu erwarten sind [7].
- Größe, Zahl und Lokalisation der Läsionen, Grundkrankheiten, Immunsuppression, Alter des Patienten sowie kosmetische Aspekte sollten bei den Therapieentscheidung berücksichtigt werden.
- Eine frühe Therapie vermag die Läsion klein zu halten und das Risiko einer Superinfektion zu minimieren.
- Die Entscheidung für eine lokale oder systemische Therapie erfolgt aufgrund der o.g. Unterteilung in „einfache“ und „komplexe“ Läsionen.

3.3.1. *Leishmania major*

Das Risiko der mukokutanen Metastasierung ist bei Immunkompetenten extrem gering. *L. major* hat eine hohe und schnelle Selbstheilungsrate nach 2-4 Monaten [53-55], 60% nach 3-4 [56] bis 6 Monaten [57].

A. Einfache Läsionen

Nach der Entscheidung für eine Behandlung ist bei einfachen Läsionen von *L. major* eine Lokaltherapie ausreichend.

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

1. periläsionales Antimon (bei Läsionen bis ca. 2cm in der Regel in Kombination mit Kryotherapie)
2. Paromomycin 15%/Methylbenzethoniumchlorid 12% [58]
3. Thermotheapie [59-61]

B. Komplexe Läsionen

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Miltefosin [62-63]
2. Fluconazol [56, 58, 64]
3. Ketoconazol [65-67]

Als zweite Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Antimon i.v. + Allopurinol [68-69]
2. Antimon i.v. + Pentoxifyllin [70]

3.3.2. *Leishmania tropica*

L. tropica heilt innerhalb von 6-15 Monaten [55] unter teilweise entstellender Narbenbildung ab. *L. tropica* kann Satellitenläsionen um die primäre Läsion [53] und eine chronisch-rezidivierende Leishmaniasis [8] verursachen sowie sehr selten einen viszerotropen Verlauf nehmen [9-15, 43-44].

A. Einfache Läsionen

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

1. periläsionales Antimon (bei Läsionen bis ca. 2cm in der Regel in Kombination mit Kryotherapie)
2. Thermotheapie [58]

B. Komplexe Läsionen

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Itraconazol [71-74]
2. Ketoconazol [65-67]
3. Fluconazol [58, 64]

Als zweite Wahl eignet sich:

1. Antimon i.v. + Allopurinol [68, 75]

3.3.3. *Leishmania aethiopica*

Bei dieser bisher in Deutschland nur sehr seltenen diagnostizierten Spezies liegen weltweit keine publizierten Therapiestudien und wenig Erfahrungswerte vor. Es wird empfohlen, diese Patienten in jedem Fall zur Behandlung in eine tropenmedizinische Einrichtung zu überweisen. Die breit wirksamen systemischen Substanzen Antimon, Pentamidin, Miltefosin und LAmB sollten in die differentialtherapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

3.3.4. *Leishmania infantum*

Nach Diagnose dieser Spezies sollte zunächst eine Immunsuppression und eine Disseminierung der Leishmanien ausgeschlossen werden (siehe 2.4.).

Es liegen weltweit keine publizierten Therapiestudien und wenig Erfahrungswerte vor. Es wird empfohlen, diese Patienten in jedem Fall zur Behandlung in eine tropenmedizinische Einrichtung zu überweisen.

A. Einfache Läsionen

1. periläsionales Antimon (bei Läsionen bis ca. 2cm in der Regel in Kombination mit Kryotherapie)

B. Komplexe Läsionen

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Antimon i.v. + Pentoxifyllin
2. Miltefosin[76]

Als zweite Wahl eignet sich:

1. Liposomales Ampho B

3.3.5. Zusammenfassung Therapieoptionen Old world Cutaneous Leishmaniasis (OWCL)

Läsion	Wahl	<i>L. major</i>	<i>L. tropica</i>	<i>L. infantum</i>
A. einfach	1.	1. plA + Kryotherapie 2. Paromomycin/MBCl 3. Thermotheapie	1. plA + Kryotherapie 2. Thermotheapie	1. plA + Kryotherapie
B. komplex	1.	1. Miltefosin 2. Fluconazol (insb. bei Zymodem MON-26) 3. Ketonconazol	1. Itraconazol 2. Ketokonazol 3. Fluconazol	1. Antimon i.v. + Pentoxifyllin 2. Miltefosin
	2.	1. Antimon i.v. + Allopurinol 2. Antimon i.v. + Pentoxifyllin	1. Antimon i.v. + Allopurinol	1. Liposomales Ampho B

3.4. Therapie der kutane Leishmaniasis der Neuen Welt (NWCL)

Wichtiger noch als bei OWCL ist bei den NWCL die prätherapeutische Speziesidentifizierung, um unnötige systemische Behandlungen zu vermeiden.

Eine Lokalthherapie sollten wegen der Gefahr des mukokutanen Verlaufs nicht zum Einsatz kommen, wenn Spezies des Subgenus *Viannia* nicht eindeutig in der Diagnostik differenziert bzw. ausgeschlossen wurden können.

3.4.1. CL durch *Leishmania mexicana*

L. mexicana hat eine Selbstheilungsrate von > 75% nach 3 Monaten[77]

A. Einfache Läsionen

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

1. periläsionales Antimon (bei Läsionen bis ca. 2cm in der Regel in Kombination mit Kryotherapie [78])
2. Paromomycin[79-81]
3. Thermotheapie [82]
4. Abwartendes Vorgehen ohne Therapie mit dem Patienten besprechen [7]

B. Komplexe Läsionen

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Ketoconazol [57, 83-84]
2. Antimon i.v.

Als zweite Wahl eignet sich:

1. Miltefosin

3.4.2. CL durch *Leishmania amazonensis*

Behandlung wie bei 3.4.4.

3.4.3. CL durch *Leishmania venezuelensis*

Behandlung wie bei 3.4.4.

3.4.4. CL durch Subgenus *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. naiffi*, *L. lainsoni*)

L. braziliensis hat eine Selbstheilungsrate von 10% nach 3 Monaten [57]. Die Gefahr der Entwicklung einer MCL z.B. in Bolivien beträgt 12%. Eine sofortige systemische Behandlung ist indiziert.

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Antimon (i.v.) + Pentoxifyllin
2. Miltefosin (abhängig vom Endemiegebiet)
3. Pentamidin

Als zweite Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Liposomales Ampho B
2. Itraconazol [85]

Anmerkungen zu den Therapieoptionen bei 3.4.4.

- Die Antimone sind bisher entsprechend den WHO Leitlinien von 1990 [6] die Standardtherapie und bezüglich ihrer Wirksamkeit ist hier die Studienlage am besten. Das Nebenwirkungsprofil wird als schlechter als das der anderen Substanzen angesehen, obgleich die beschriebenen Erfahrungen mit Antimon meist auf der Behandlung von Patienten mit VL in endemischen Gebieten beruhen und somit von Patienten stammen, die eine schwere, systemische Erkrankung bei oft bereits aus anderen Gründen reduziertem Allgemeinzustand haben. Zur Behandlung ist in Deutschland meist ein stationärer Aufenthalt erforderlich bei einer u.U. langen Behandlungsdauer. Antimone sollten dort, wo es die Studienlage belegt, in Verbindung mit Allopurinol oder Pentoxifyllin eingesetzt werden.
- Miltefosin hat ein besseres Nebenwirkungsprofil, obgleich Diarrhoe und Erbrechen belastend sein können; die Behandlung ist oral. Bisherige Wirksamkeitsdaten liegen nur regional und nur für einige Subspezies vor. Eine Therapie kann unter Beachtung der Kontraindikationen mit Miltefosin begonnen werden, falls die Herkunft der Infektion geklärt ist und die vorherrschende Subspezies eine Sensitivität gezeigt hat. Bei Nicht-Ansprechen sollte nach frühestens 4 Wochen auf entweder Pentamidin oder Antimone umgestellt werden. Wichtiger Aspekt in Hinblick auf die Zeitdauer der therapiebegleitenden Kontrazeption ist die deutlich längere, als bisher angenommene Halbwertszeit der Substanz [86].
- Zur Wirksamkeit des LAmB liegen keine kontrollierten Studien vor, jedoch konnte bei der Behandlung in Einzelfällen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt werden [42]. Die systemische Behandlung ist ambulant möglich und nur von kurzer Dauer.

3.4.5. CL durch *Leishmania guyanensis*

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

1. Pentamidin-Diisethionat [87-88]
2. Miltefosin (pers. Mitteilung Talhari 2009)

3.4.6. CL durch *Leishmania panamensis*

L. panamensis hat eine Selbstheilungsrate von 38% in 3 Monaten [89].

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

1. Ketoconazol [83, 90]
2. Antimon i.v. + Allopurinol [91-92]
3. Miltefosin (abhängig von geographischer Lage,[89, 93-94])

Im Ausbruch war der Einsatz der Thermotheapie [95] erfolgreich.

3.4.7. Zusammenfassung Therapieoptionen New World Cutaneous Leishmaniasis (NWCL)

Läsion	Wahl	<i>L. mexicana</i>	Subgenus <i>Viannia</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. panamensis</i>
A. einfach	1.	1. pIA + Kryotherapie 2. Paromomycin/MBCl 3. Thermotheapie 4. Abwarten	1. Antimon i.v. + Pentoxifyllin 2- Miltefosin (abhängig vom Epidemiegebiet) 3. Pentamidin	1. Pentamidin 2. Miltefosin	1. Ketoconazol 2- Antimon + Allopurinol 3. Miltefosin (abhängig vom Epidemiegebiet)
B. komplex	1.	1. Ketoconazol 2. Antimon i.v.			
	2.	1. Miltefosin	1. Liposomales Ampho B 2. Itraconazol		

3.5. Therapie der mukokutanen Leishmaniasis (MCL) durch Subgenus *Viannia*

Als erste Wahl (gleichwertige Therapieverfahren) eignen sich:

1. Antimon i.v. + Pentoxifyllin

Falls man sich für eine Antimon-Behandlung entscheidet, sollte diese in Verbindung mit Pentoxifyllin erfolgen [70, 96-98]

2. Liposomales Amphotericin B

Als zweite Wahl eignet sich:

1. Miltefosin

3.6. Management der Patienten

- Plastische Korrektur der Narben birgt das Risiko eine Reaktivierung [33, 99-101]. Deshalb sollten nach Therapie-Beginn keine weiteren chirurgischen Manipulationen oder eine weitere invasive Diagnostik erfolgen.
- Patienten sollten im Aufklärungsgespräch sensibilisiert werden, daß trotz primär erfolgreicher Behandlung bei Immunsuppression im späteren Leben eine Reaktivierung möglich ist sowie über die grundsätzliche Möglichkeit der Entwicklung von Rezidiven und mukokutanen Läsionen.
- Die Therapie sollte bei i.v.-applizierten Antimonen [33] und Pentamidin in Deutschland stationär erfolgen.
- Patienten mit einer CL sollten ein und drei Monate nach Therapieende klinisch kontrolliert werden, jedoch sollte dabei keine chirurgische Manipulation der abheilenden Läsionen bzw. eine invasive Therapiekontrolle erfolgen.
- Eine therapierte MCL und Patienten mit behandelter NWCL durch Subgenus *Viannia* oder durch *L. amazonensis* sollten nach einem Jahr nochmals klinisch untersucht werden.

3.7. Besondere Patientengruppen

3.7.1. Kinder

- In Ermangelung kontrollierter pädiatrischer Therapiestudien zur CL und MCL verursacht durch die verschiedenen Leishmanienarten kann für Kinder derzeit nur eine auf Expertenmeinung basierende Therapieempfehlung gegeben werden.

- Das Vorgehen bei Kindern sollte grundsätzlich dem bei Erwachsenen folgen und wo immer indiziert und vertretbar lokale Therapieformen angewendet werden (entsprechend der Kapitel 3.1. und 3.2.). Intravenöse oder orale Medikationen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung der Eltern und ggf. Patienten erwogen werden.
- Bei Antimontherapie entspricht die Dosierung der bei Erwachsenen mit 20 mg/kg KG pro Tag über einen Zeitraum von 20 bis 30 Tagen. Die beobachtete höhere Clearance-Rate bei Kindern[102] ist möglicherweise ursächlich für die wiederholt hervorgehobene bessere Verträglichkeit der Substanz in dieser Altersgruppe, könnte aber auch für Therapieversagen verantwortlich sein. Eine höhere Tagesdosierung kann ohne Studien nicht empfohlen werden.
- LAmB: In Europa gibt es viele Erfahrungen mit LAmB vor allem in der Therapie von Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Kindern, bei denen es z. T. über Monate appliziert wurde. Im Kindesalter gibt es auch Erfahrungen mit anderen Antimykotika, deren Einsatz an den Empfehlungen für Erwachsene zu orientieren ist. LAmB war bei Kindern mit VL in kontrollierten Studien erfolgreich. Bis zum Erhalt von Studiendaten kann daher im Analogieschluß die Erwachsenenendosierung empfohlen werden.
- Pentamidin wird nur selten und dann zur Inhalation bei der PcP-Prophylaxe im Kindes- und Jugendalter eingesetzt, entsprechend fehlen Anwendungsbeobachtungen in dieser Altersgruppe.
- Miltefosin wurde in Indien bei Kindern mit VL erfolgreich und sicher gegeben. Eine Therapie mit Miltefosin ist ab dem 3. Lebensjahr auch in Deutschland zugelassen. Eine Dosisanpassung sollte anhand des Körpergewichtes erfolgen: 2,5 mg pro kg KG auf volle 10 mg auf- oder abgerundet sollten dabei nicht überschritten werden.

3.7.2. Schwangere

- Der Einfluß einer Schwangerschaft auf den klinischen Verlauf der CL in einer Region mit *L. braziliensis*-Übertragung konnte in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt werden[103]. Die Läsionen waren größer und atypisch (exophytisch) in ihren Erscheinungen.
- Die systemischen Substanzen sind bei Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Schwangerschaft sollte deshalb eine Lokalthherapie erfolgen, bei fortbestehender Indikation ggf. systemische Weiterbehandlung nach der Entbindung.

3.7.3. Immunsupprimierte

- Grundsätzlich können bei Immunsupprimierten alle Spezies alle Verlaufsformen der CL sowie auch eine VL verursachen, die Parasiten können in alle Organe disseminieren. Deshalb sollte immer systemisch behandelt werden.
- Diagnose und Management von Leishmanien/HIV-Koinfektionen sind problematisch und sollten grundsätzlich in spezialisierten Zentren erfolgen. Rezidive sind häufig, auch bei kutanen Manifestationen[104].
- LAmB hat initial eine hohe Heilungsrate (100%) im Vergleich zu Antimonpräparaten (50%), dennoch treten Rezidive auch bei LAmB-Behandelten auf.
- Bei VL wird meist eine Erhaltungstherapie mit z.B. 3 mg/kg LAmB alle 3 Wochen zur Verhinderung von Rezidiven gegeben, bis die CD4-Zell-Zahlen stabil über 350/µl liegen.

4. Studienübersicht zur Therapie der CL und MCL

4.1. Limitationen der ausgewerteten Studien

Bei der Auswertung der in der Literatur verfügbaren in-vitro und in-vivo-Wirksamkeitsstudien sind folgende Limitationen zu beachten:

- **Endpunkte bei Therapiestudien:** Wie wird die definitive Heilung und wie wird eine Parasitenfreiheit definiert und determiniert?

- **Speziesspezifische Empfindlichkeit:** Wesentlich für die Therapieentscheidung und die Aussagekraft der publizierten Therapiestudien ist die Tatsache, dass unterschiedliche Spezies über sehr verschiedene Empfindlichkeiten gegenüber den Therapeutika verfügen [105]. So konnte gezeigt werden, daß *L. major*-Amastigote in Makrophagenkulturen eine mehr als 3fach geringere Empfindlichkeit gegenüber Natriumstibogluconat zeigen als *L. donovani* [106-107] und *L. braziliensis* empfindlicher war für Natriumstibogluconat als *L. mexicana* [57]. Ausgeprägte Sensitivitätsunterschiede gegenüber Miltefosin wurden z.B. beim Vergleich von *L. donovani* (IC50 0.04 bis 8.7 µg/ml) und verschiedenen südamerikanischen Leishmanienpezies (1.9 bis >30 µg/mL) berichtet [108]. Es ist unsicher, ob sich in-vitro-Ergebnisse immer auf den klinischen Einsatz übertragen lassen.
- **Stadienspezifische Empfindlichkeit:** Der intrazelluläre amastigote Parasit in der Wirbeltierzelle ist das therapeutische Ziel. In der Kultur liegt der Parasit als promastigote Form vor. Beide Formen des Parasiten unterscheiden sich grundlegend in ihrem Metabolismus und damit auch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Therapeutika [39, 109]. So ist der extrazelluläre promastigote 100mal weniger empfindlich gegenüber Antimon als der amastigote Parasit [105].
- **Stammspezifische Empfindlichkeit:** Es gibt zahlreiche Hinweise, daß der Erregerstamm einen gravierenden Einfluss auf den Schweregrad und den Verlauf der Infektion hat. In manchen Endemiegebieten (z.B. Saudi-Arabien, Kenia, Indien) kommen *L. tropica*-Stämme vor, die zu viszeralen Krankheitsbildern führen können [43, 110-111] Umgekehrt wurde in verschiedenen Regionen der Welt (z.B. Sri Lanka, Honduras) *L. donovani* wiederholt aus Patienten mit CL ohne viszerale Beteiligung isoliert [112-113]. Im Nordosten Brasiliens ergaben sich durch die Analyse von *L. braziliensis* DNA-Polymorphismen Hinweise für eine Assoziation zwischen Krankheitsverlauf (LCL, DL, MCL) und bestimmten Clustern von *L. braziliensis*-Stämmen [114]. Diese Befunde belegen, daß man aus dem klinischen Bild nicht unmittelbar auf den zugrunde liegenden Erreger schließen kann und verschiedene Stämme ein und derselben Spezies ein unterschiedliches pathogenes Potential besitzen können.
- **Zusammensetzung der Therapeutika:** Es konnte gezeigt werden, daß z.B. das Stabilisierungsmittel m-chlorocresol in der flüssigen Form des Pentostam® eine hohe Anti-Leishmanienaktivität zeigt [115]. Dieses Konservierungsmittel ist nicht im Stibogluconat-Puder enthalten. Bei klinischen Therapiestudien wird oftmals nicht erwähnt, welche Darreichungsform verwendet wurde.
- **Herstellungsweise und Adjuvantien der Therapeutika:** Ein erheblicher Einfluss auf die Wirksamkeit bei unterschiedlichen Präparaten ist bekannt, z.B. bei Paromomycin-Salbe.
- **Selbstheilungsrate der Erkrankung:** Einige Läsionen heilen über Monate bis Jahre selbst aus. Ca. 50% der *L. major*-Ulceren heilen nach 3 Monaten, bei *L. tropica* aber erst nach 10 Monaten und *L. braziliensis* nach bis zu 3 Jahren aus [116]. Dies sollte, wo ethisch vertretbar, bei der Bewertung des Therapieerfolges durch Placebokontrollen berücksichtigt werden.
- **Lokalisation und die Größe der Läsionen:** Ein Einfluß auf die Effektivität der Therapeutika und die Geschwindigkeit der Abheilung ist wahrscheinlich, was die Vergleichbarkeit von Therapiestudien erschwert.
- **Teilimmunität:** Bei Therapiestudien in Endemiegebieten bei Patienten mit häufigen Re-Infektionen muß eine gewisse Immunität angenommen werden. Dies kann einen direkten Einfluss auf die Selbstheilungsrate haben und daraus folgend einen fehlenden Effektivitätsnachweis bei placebokontrollierten Studien bedeuten.

4.2. Systemische Therapeutika

4.2.1. Pentavalente Antimonate

Substanz

Natriumstibogluconat (Pentostam®, enthält 100 mg SbV/ml) und Meglumin-Antimonat (Glucantime® enthält 82 mg SbV/ml - fälschlicherweise wurde dies in der Vergangenheit mit 85mg/ml angegeben). Beide Verbindungen haben die gleiche Effektivität und das gleiche Nebenwirkungsprofil.

Route

Antimonpräparate werden, langsam intravenös als Kurzinfusion verdünnt in einer 5%igen Glukoselösung und Infusion über 30 Minuten) oder periläsional (s.u.) (ggf. auch intramuskulär, schmerzhaft) verabreicht. Häufiger Wechsel der Venenverweilkanülen oder Butterflys wird empfohlen, um Phlebitiden zu vermeiden[7]. Eine peripher-zentrale Infusion ist mit einer relativ hohen Komplikationsrate behaftet [117].

Dosierung

Berechnung individuell nach Körpergewicht. Gemäß WHO [6] liegt die empfohlene Dosierung bei 20 mg pro kg Körpergewicht ohne obere Begrenzung.

Behandlungsdauer der CL durchschnittlich 20 Tage, kürzere, aber auch längere Behandlungszeiträume sind in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf und der zugrunde liegenden Spezies möglich [118].

Die Standardbehandlung der MCL in Brasilien ist die verlängerte Dosierung (20mg/kg/d für 30 Tage) [98].

Wegen einer höheren Clearance-Rate ist der Wirkspiegel der Antimone bei Kindern niedriger [102]. Ob dies durch eine höhere Dosierung und dann ggf. in welcher Höhe berücksichtigt werden muß, ist noch unklar.

Resistenzen

Antimonresistenzen werden seit einigen Jahren beobachtet[119-120]. Differenzen in der Effektivität in Abhängigkeit von der Spezies sind beschrieben. So wurden in Peru 8.3% Therapieversager bei Infektionen mit *L. guyanensis*, 24.5% bei *L. peruviana* und 30.4% bei *L. braziliensis* beobachtet [121]. Diese Daten stehen im Widerspruch zu Beobachtungen in Brasilien, wo Romero[122] bei *L. guyanensis*-Infektionen in Manaus in 73.7% und bei *L. braziliensis*-Infektionen in Bahia bei 49.2% ein Antimonversagen beschrieb. Weiterhin ist bekannt, daß *L. donovani* und *L. braziliensis* 3-5mal empfindlicher für pentavalente Antimone sind als *L. major*, *L. tropica* und *L. mexicana*[123]. Eine zymodem-abhängige Empfindlichkeit kann auch hier vermutet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Die Toxizität ist mit der kumulativen Dosis assoziiert. Folgende Nebenwirkungen treten in abnehmender Häufigkeit auf: Arthralgien, Myalgien, abdominelle Symptomatik (Inappetenz, Völlegefühl, Übelkeit möglicherweise hinweisend auf eine asymptomatische Pankreatitis), Fieber, Zephalgien, passagere Leuko- und Thrombopenie, Anämie, Urtikaria, reversible periphere Neuropathie. In sehr seltenen Fällen Pankreasnekrosen [124].

Die gefährlichste Nebenwirkung ist die Kardiotoxizität, die sich gewöhnlich erst nach dem 20. Behandlungstag klinisch mit Arrhythmien und im EKG mit Rückbildungsstörungen (ST-Senkungen) und einer Verlängerung des QTc-Intervalls manifestiert. Vereinzelt wurden unter Therapie Reaktivierungen einer Varizella-Zoster-Infektion beschrieben[125].

Kontraindikationen

Kardiologische Vorerkrankungen, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit. In der Schwangerschaft sind potentielle Risiken gegenüber dem erzielbaren Nutzen abzuwägen. Bei Verabreichung in der Stillzeit sollte abgestellt werden.

Überwachung unter laufender Therapie

EKG-Kontrollen in 2 bis 3tägigen Abständen. Vor Therapiebeginn und in 2 bis 3tägigen Abständen Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Transaminasen, Lipase, Amylase). Kein grundsätzlicher Therapieabbruch bei Auftreten dieser UAWs.

Therapie abbrechen bei: ST-Senkungen, QTc-Verlängerungen über 500msec [7], Arrhythmien und bei Transaminasen über dem 5fachen bis 10fachen[33] bis 15fachen [7] des Normalwertes und Amylase über dem 3fachen[33] bis 4fachen [7] der Norm bzw. anderen Hinweisen auf eine akute Pankreatitis sowie signifikanten Elektrolyt- und Blutbildveränderungen.

Sonst zunächst zweitägige Therapieunterbrechung und symptomatische Behandlung. Bei Rückläufigkeit der Abweichung kann die Therapie fortgesetzt werden. Erst dann die Behandlung mit Antimonpräparaten endgültig abbrechen, wenn nach Wiederaufnahme der Therapie erneut Nebenwirkungen auftreten. Dann auf eine alternative Therapie ausweichen.

Die Patienten sollen während der Therapie und bis 1 Woche danach keinen Alkohol trinken und sich körperlich schonen [7].

UAW bei Antimonen treten häufiger bei Immunsupprimierten auf [100]. Ein HIV-Test vor Behandlungsbeginn sollte mit dem Patienten besprochen werden. Häufigster Grund für eine Therapieunterbrechung sind Muskel- und Knochenschmerzen, die jedoch gut auf NSAR ansprechen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Antimone sind entsprechend der WHO die Standard- und somit Referenz-Therapie bei allen Formen der CL und MCL[6, 78].

Über die speziessabhängige Effektivität variieren die Angaben in der Literatur. 60% für *L. braziliensis* 31% für *L. guyanensis* [126] 54% bei *L. braziliensis* mit einem 20-Tage-Kurs [98], 67% bei *L. panamensis* in Kolumbien (25% bei bis 5jährigen, 83% bei älter als 15 Jahre) [127] und in den USA 95%-100% nach 20-10 Tagen [118].

Auf die Darstellung sämtlich verfügbarer Wirksamkeitsstudien wird an dieser Stelle verzichtet. Bisher gibt es weder für die lokale noch die systemische Wirksamkeit der Substanzgruppe zur Behandlung der OWCL eine RCT Evidenz [58].

Zusammenfassende Bewertung: Antimonverbindungen sind gemäß WHO [6] weltweit der Therapiestandard und damit das Referenzmedikament für alle Formen der CL und MCL, oftmals allerdings aus Ermangelung evaluierter alternativer Therapien sowie aus Kostengründen.

4.2.2. Pentamidin-Diisethionat

Substanz

Pentamidin-Diisethionat (Pentacarinat® 300mg).

Das einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare Pentamidin-Präparat für die Behandlung der Leishmaniasis. Weltweit sind weitere Derivate auf dem Markt.

Route

Pentacarinat 300 mg Trockensubstanz wird vor der Anwendung in 5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und systemisch i.m. oder langsam i.v. in 50-200 ml Glukose- oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) gemischt verabreicht (i.v. weniger schmerzhaft als i.m.).

Dosierung

4 mg/kg Körpergewicht pro Einzeldosis [89], dabei sollten 300 mg pro Einzelinjektion nicht überschritten werden.

Therapiedauer: 3 Einzelinjektionen innerhalb von 7 Tagen oder 2 Einzelinjektionen innerhalb von 48 Stunden.

Resistenzen

keine Daten

UAW

Anaphylaktischer Schock, schwere Hypotension, Hypertension, Dysregulationen im Glukosehaushalt mit vorübergehenden Hypo- oder Hyperglykämien bis hin zu Pankreasnekrosen mit persistierendem Diabetes mellitus wurden vereinzelt beschrieben. Kardiale Arrhythmien, hierbei gehäuft Verlängerung des QTc-Intervalls, Torsade de Pointes. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, akutes Nierenversagen, Hypermagnesiämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Azotämie. Bei etwa 20% der Patienten treten passagere Nierenfunktionsstörungen auf, bei 5-10%

abnorme Leberfunktionstests. Nausea, Erbrechen, Schwindel, Kollaps, Flush, Exanthem und Geschmacksstörungen, lokale Reaktionen und selten aseptische Abszesse an der Einstichstelle nach i.m.-Gabe und Rhabdomyolyse sind beschrieben.

Erhöhtes Pankreatitisrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Dideoxyinosin. Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Gabe von Foscarnet oder Amphotericin, bei Foscarnet wurde zusätzlich das Auftreten von Hypokalzämien beobachtet.

Nephrotoxizität und Diabetes mellitus gehören zu den bei hoher Dosierung beschriebenen schweren Nebenwirkungen. Diese wurden nahezu ausschließlich bei der Langzeitanwendung von Pentamidin zur Behandlung der viszerale Leishmaniasis oder unter der Behandlung der durch *Pneumocystis jiroveci* (früher: *P. carinii*) hervorgerufenen Pneumonien (PcP) bei AIDS beobachtet, nicht jedoch nach/unter der Gabe von zwei oder drei Injektionen innerhalb von 3 bis 7 Tagen im Rahmen eines Kurzzeittherapieschemas zur Behandlung der CL [128].

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Pentamidin. Vorsicht bei Patienten mit Hypertonie, Hypotonie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und bei Funktionsstörungen der Leber und Nieren. Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht vor. Tierversuche erbrachten keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht. Applikation bei Schwangeren nur bei vitaler Indikation, bei Anwendung in der Stillzeit ist abzustillen.

Überwachung unter laufender Therapie

Vor Therapiebeginn und jeweils vor den weiteren Injektionen Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Glukose, Transaminasen, Lipase, Amylase, Kreatininkinase MM) und Erfassung der Kreislaufparameter (HF- und RR-Messung) sowie EKG-Kontrollen.

Pentamidin-Diisethionat sollte nur im Liegen und nach vorausgegangener kohlenhydratreicher Nahrung verabreicht werden, um so einer möglichen durch Pentamidin induzierten Hypoglykämie vorzubeugen. Eine Bestimmung des Blutzuckerspiegels sollte bei ambulant geführten Patienten nach erfolgter Injektion während der Nachbeobachtung durchgeführt werden.

Speziesspezifische Wirksamkeit

NWCL

Bei 198 konsekutiven Patienten in Französisch Guyana (>90% *L. guyanensis*, Rest *L. amazonensis*, *L. braziliensis*) erfolgte die Behandlung mit zwei i.m.-Injektionen Pentamidin-Isethionate (sic) (4 mg/kg) im Abstand von 48 Stunden. Die Heilungsrate betrug 89% nach 2 Injektionen und 99% nach weiteren 2 i.m.-Injektionen[87].

Ähnliche Ergebnisse bei Soto et al [129] in Kolumbien (60% *L. panamensis*, 25% *L. braziliensis* und 15% *L. mexicana*): 38 Patienten wurden mit 4 mal 2 mg/kg i.m. über 8 Tage und 56 Patienten mit 4 mal 3 mg/kg i.m. über 8 Tage therapiert. Die Heilungsrate betrug 84% respektive 96%.

In einer anderen Untersuchung [130] in der gleichen geographischen Region konnten bei 23 von 24 Patienten (96%) eine Heilung mit der Dosierung von 7 mal 2mg/kg i.m. alle 48 Stunden erreicht werden. Diese Dosierung wurde bereits 1983 in Britisch-Guayana bei 110 Patienten erfolgreich eingesetzt [131].

Auch die nur einmalige i.m.-Gabe von Pentamidin-Isethionate in einer Dosierung von 7 mg/kg zeigte in Französisch-Guayana Heilungsraten von 78,8 %, so daß eine zweite Injektion nur noch bei bereits bestehenden Satellitenherden bzw. komplexen Läsionen empfohlen wird [88].

[132] zeigte in Brasilien bei der Therapie von 38 Patienten (*L. braziliensis*) mit Pentamidin-Isethionate (4 mg/kg, 3 Injektionen in einer Woche) und 41 Patienten mit N-methyl-Glucantime (20mgSbV/kg/d über 20 Tage) eine identische Heilungsrate von 71%. Im Vergleich wurden unter Pentamidin-Isethionate signifikant weniger pathologische Veränderungen im EKG beobachtet.

Auch in Surinam [133] konnte eine 90% Effektivität von Pentamidin-Mesylate (235 Patienten) und Pentamidin-Isethionate (80 Patienten) gezeigt werden. Eine weitere in Surinam durchgeführte Studie[134] zeigte bei der Therapie von 23 Patienten (bei allen *L. guyanensis* mittels PCR

nachgewiesen) eine Heilungsrate von 78% nach Applikation von mindestens drei i.m. Injektionen Pentamidin-Isethionate 300 mg (1 Injektion wöchentlich). Die Heilungsrate wurde durch eine quantitative Analyse der Parasitendichte mittels OT NASBA Testverfahren im Rahmen wiederholter Biopsien während und nach Therapie verifiziert.

In Peru konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie bei *L. braziliensis*-Infektionen eine signifikant bessere Heilungsrate mit der Antimon-Vergleichstherapie erzielt werden [135]

OWCL

Einzelberichte über die erfolgreiche Anwendung von Pentamidin (Dosierung 4mg/kg/KG, 2 Injektionen im Abstand von 48 Stunden) bei durch *L. major* hervorgerufenen kutanen Leishmaniasisformen [136] sowie in der Dosierung von 4mg/kg und 3 Injektionen bei durch *L. major*, *L. tropica* und *L. infantum* verursachten Läsionen der Alten Welt [137] liegen vor.

Land	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Französisch- Guyana / 2001	198	>90% <i>L. guyanensis</i> , Rest <i>L. amazonensis</i> , <i>L. braziliensis</i>	4mg/kg i.m. 2x im Abstand von 48 h ggf. 4 mg/kg 2x2 (48h Abstand)	165/198 = 89% nach 2 Inj. 19/198 = 10% nach 4 Inj. = 99%		[87]
Kolumbien / 1994	38/56	60% <i>L. panamensis</i> 25% <i>L. braziliensis</i> 15% <i>L. mexicana</i>	2mg/kg i.m. 4x im Abstand von 48 h vs. 3mg/kg x 4 (48h Abstand)	32/38 = 84% vs. 49/51 = 96%	3-6 Monate follow up	[129]
Kolumbien / 1993	92	60% <i>L. panamensis</i> 25% <i>L. braziliensis</i> 15% <i>L. mexicana</i>	2mg/kg x 7 (48h Abstand) vs. Antimon 10mg/kg 2mal tägl. 20 d vs. Itraconazol 200mg 2x tägl. 28 d vs Keine Behandlung	23/24 = 96% vs. 21/23 = 91% vs. 25% vs. 36%	12 Monate follow up	[130]
Französisch-Guayana / 2006	137/281	<i>L. guyanensis</i>	7 mg/kg i.m. 1mal vs. 7 mg/kg i.m. 2x im Abstand von 48 h	108/137 = 78,8 % vs. 235/281 = 83.6%	bei komplexen Läsionen 2 Injektionen besser	[88]
Brasilien/2003	38/41	<i>L. braziliensis</i>	4 mg/kg i.m. 3mal im Abstand von 48 h vs. Antimon 20mg/kg/d für 20 d	71% vs. 73.2%	Weniger kardiale UAWs bei Pentamidin	[132]
Surinam/2002	235/80	<i>L. guyanensis</i>	7-10 x 120mg oder 300mg/Woche x 3 (- x 5)	90%		[133]
Mali/Ägypten/2004/5	2	<i>L. major</i>	4 mg/kg x 2 (48h Abstand)	100%		[136]
Frankreich/Marokko/2000	11	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> und <i>L. infantum</i>	4 mg/kg x 3 i.m. (48h Abstand)	73%		[137]
Französisch-Guayana 2003	205/32	<i>L. guyanensis</i>	4 mg/kg x 4 (48h Abstand) in Fra.-Guay. 4 mg/kg x 4 (48h Abstand) in Marseille	75% vs. 94%		[138]

Land	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Surinam/2009	23	<i>L. guyanensis</i>	300mg/Woche x 3 (- x 7)	78 %		[134]
Peru/2005	80	<i>L. braziliensis</i>	Pentamidin-Isotionate i.v. 2mg/kg 7mal im Abstand von 48 h vs. Antimon 20mg/kg/d i.v. für 20 d	14/40 = 35% vs. 31/40 = 78%	Randomisiert kontrolliert 6 Monate follow up	[135]
Brasilien/1996	46	<i>L. braziliensis</i>	Pentamidin 4 mg/kg i.8mal im Abstand von 48 h vs. Antimon 20mg/kg/d für 20 Tage vs. Antimon 10mg/kg/d für 20 Tage	13/15 = 87% vs 14/15 = 93% vs 13/16 = 81%	1 Jahr follow up randomisiert kontrolliert	[139]

Pentamidin hat sich bei *L. guyanensis* als wirksam erwiesen. Für andere Spezies ist entweder nur eine schlechte Wirksamkeit im Vergleich zu i.v. Antimonen nachgewiesen [135] oder es sind keine Daten publiziert. RCT-Evidenz liegt vor für die Unterlegenheit von i.v. Pentamidin gegenüber i.v. Antimonen bei *L. braziliensis* und Gleichwertigkeit der Wirksamkeit von Pentamidin i.m. und Antimon i.m. bei *L. braziliensis* [90, 139]. Pentamidin ist in Deutschland für die Therapie zugelassen. Entgegen den Beobachtungen bei hohen Dosierungen und bei der Behandlung der VL sind schwere Nebenwirkungen bei der CL-Behandlung mit den angegebenen Dosierungen nicht zu befürchten.

4.2.3. Miltefosin

Substanz

Miltefosin (Impavido®)

Zur Behandlung der CL verursacht durch die Komplexe *L. braziliensis* und *L. mexicana* in Deutschland zugelassen. Eine Zulassung für *L. major* und *L. tropica* ist beantragt.

Route

p.o.

Dosierung

Ab 30 kg bis 45 kg (Kinder ab 12 J.). 100mg/d, über 45kg 150mg/d für 28 Tage.

In der Regel sollte die Tagesdosis bei 2,0- 3,3 mg pro kg Körpergewicht liegen. Bei Kindern unter 12 J. oder mit weniger als 30 kg Körpergewicht ist die Dosis zwischen 1,5 und 2,0 mg/kg/d einzustellen und auf 10mg Kapseln auf- oder abzurunden.

UAW

Sehr häufig (> 10%): Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Erhöhung der Leberenzyme (SGOT, SGPT, AP). Häufig (1-10%): Appetitlosigkeit, Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin. Gelegentlich (0.1 – 1%): Unterleibsschmerzen Diese Effekte sind in der Regel mild bis moderat und vorübergehend oder reversibel nach Therapieende und erfordern daher keinen Behandlungsabbruch oder eine Dosisreduktion. Ein Steven-Johnson-Syndrom wurde bei einem Patienten beobachtet.

Kontraindikation

Miltefosin ist potentiell fetotoxisch bei Frauen im gebärfähigen Alter. Während der Therapie und bis 3 Monaten nach Behandlungsende ist eine zuverlässige Kontrazeption deshalb unbedingt erforderlich. Die terminale HWZ wurde mit 31 Tagen ermittelt. Miltefosin war noch 5 Monate nach Therapieende bei Langsam-Metabolisierern nachweisbar [86]. Tierexperimentelle Studien haben darüber hinaus eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit, Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe sowie bestehende schwere Schädigung der Leber- oder der Nierenfunktion.

Überwachung unter laufender Therapie

Wegen der möglichen Fetotoxizität ist die Durchführung einer dreimonatigen zuverlässigen Kontrazeption unbedingt notwendig. Erbrechen und Durchfall können die Wirksamkeit einer oralen Kontrazeption beeinträchtigen. Die Patientin ist darüber zu informieren. Falls dies auftritt, müssen sofern erforderlich, geeignete alternative Methoden angewendet werden.

Wegen eines möglichen Anstiegs des Serumkreatinins und der Leberenzyme sollten die Leber- und Nierenfunktion zu Beginn und während der Therapie wöchentlich sowie am Behandlungsende überwacht werden.

Bei Patienten mit klinisch signifikanter Abnormalität der Nierenfunktion sollte die Überwachung bis zur Normalisierung fortgeführt werden.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Die In-vitro-Sensitivität ist speziessabhängig in absteigender Empfindlichkeit für *L. donovani*, *L. aethiopica*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. panamensis* und *L. major* [140].

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die Sensitivität von *L. donovani* höher ist als von *L. braziliensis*, *L. guyanensis* und *L. mexicana* [108].

NWCL

Eine Untersuchung in Brasilien zeigt Sanchez-Canete 2009 [141], daß die Empfindlichkeit gegenüber Miltefosin bei *L. braziliensis*-Isolaten stammabhängig ist.

In einer Dosisfindungsstudie [142] in Kolumbien (*L. panamensis*) erhielten jeweils 32 männliche Soldaten entweder 133-150mg/d Miltefosin für 3 Wochen oder 133-150mg/d für 4 Wochen. Die Heilungsrate nach 6 Monaten betrug in der ersten Gruppe 66% und in der 4 Wochen-Gruppe 94%.

In einem RCT in Kolumbien (*L. panamensis*) [89] und Guatemala (*L. braziliensis/L. mexicana*) wurden 44 Patienten resp. 38 Patienten mit 150mg/d Miltefosin und 24 mit Placebo behandelt. 91% der Verumgruppe in Kolumbien waren nach 6 Monaten geheilt, während in der Placebo-Gruppe 38% eine Spontanheilung zeigten. In Guatemala wurden dagegen nur 53% geheilt, bei einer Spontanheilungsrate von 21% [89].

In Kolumbien (*L. panamensis*) wurden 172 Patienten mit Miltefosin behandelt [143]. 47 davon waren Antimontherapie-Versager. In der Gesamtgruppe wurden 97% der Patienten geheilt. In der Untergruppe mit antimonresistenten Personen war die Heilungsrate 93%

In Bolivien [144] erhielten 78 zum Teil bereits vorbehandelte Patienten, die an MCL (*L. braziliensis*) erkrankt waren und zum Teil schon mehrere Jahre daran litten 100 bzw. 150mg Miltefosin pro Tag. 19 Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten über 90-120 Tage alle 2 Tage die übliche Dosis Amphotericin B. Nach 12 Monaten waren in der Miltefosin-Gruppe von 72 bewertbaren Fällen 51 (71%) Patienten geheilt und weitere 13 (18%) zeigten eine Verbesserung.

Nach 24 Monaten konnten noch 51 Patienten nachbeobachtet werden, davon waren nur noch 39 rezidivfrei [145]. In der Amphotericin B Gruppe waren nach 12 Monaten nur 14 Fälle auswertbar von den 7 Patienten (50%) geheilt wurden.

21 weitere Patienten wurden mit der gleichen Dosis Miltefosin über 42 Tage behandelt. Sowohl die Heilungsraten als auch die Verträglichkeit waren durch die Verlängerung der Behandlung ähnlich der 28 Tage Gruppe [145].

Soto et al führten in Bolivien (*L. braziliensis*) eine weitere Vergleichstudie mit Miltefosin und intramuskulärem Antimon durch [146]. Interessanterweise waren hier die Heilungsraten nach 6

Monaten mit Miltefosin deutlich höher (36/41= 88%) als in den vorherigen Studien bei *L. braziliensis*-Infektionen in Guatemala [89] und gleichwertig mit den Ergebnissen bei der parenterale Antimongabe (15/16 = 94%). Unter Antimon heilten die Läsionen schneller.

16 Patienten mit DCL in Venezuela (*L. amazonensis*/*L. venezuelensis*) wurden bis zu 218 Tagen mit Miltefosin behandelt [16]. Die Patienten litten teilweise seit Jahrzehnten unter der Krankheit und sprachen auf gängige Therapie nicht mehr an. Nach 45 Tagen waren bei 15 Patienten eine 80-90%iger Verbesserung der klinischen Erscheinungen zu beobachten, bevor alle Rückfälle erlitten.

Zerpa [147] konnten bei einem Patienten bei einer 120tägigen Behandlung am 76. Tag eine komplette Remission erzielen. Eine endgültige Heilung ist nur zu erwarten, wenn gleichzeitig eine T-Zell Konversion stattfindet [16] wie auch eine weitere Kasuistik mit *L. mexicana* zeigte [148].

Ein zweiarmliges RCT steht derzeit in Brasilien vor der Publikation (www.clinicaltrials.gov, NCT00600548). Hier wurde in Manaus/Amazonas (*L. guyanensis*) und in Tancredo Neto/Bahia (*L. braziliensis*) Miltefosin (2.5mg/kg KG 28 d) mit Antimon (Glucantime i.v. 20mg/kg/d 20 d) verglichen. Die Heilungsraten betragen 71,4% für *L. guyanensis* respektive 82% für *L. braziliensis* [149].

In Kolumbien wurde zwischen 2006 und 2008 288 Soldaten (145/143) in einem RCT mit entweder Miltefosin (3x50mg/d für 28 d) oder Antimon (20mg/kg/d für 20d i.m.) therapiert [94] Die Speziesidentifizierung erfolgte mit PCR. Der Anteil an *L. braziliensis* betrug 37% und für *L. panamanensis* 62%. Die definitiven Heilungsraten nach 6 Monaten betragen für Antimon 85,1% (PP) und 72% (ITT) und für Miltefosin 69,8 % (PP) bzw. 58,6% (ITT). Ein signifikanter Unterschied in den Ansprechraten bei beiden Spezies wurde nicht gesehen, obgleich tendenziell *L. panamensis* in beiden Armen (Antimon und Miltefosin) eine bessere Heilungsrate zeigte. *L. braziliensis* reagierte nur schlecht auf Antimon (65,4%) und auch Miltefosin (49%). Die Ergebnisse läßt die Autoren zu dem Schluß kommen, daß Miltefosin für dieses Endemiegebiet nicht als Ersttherapeutikum geeignet ist und als zweite Wahl für Therapieversager und DCL eingesetzt werden sollte.

OWCL

In Afghanistan (Reithinger, 3. Worldleish-Kongress 2005) wurden Patienten mit CL (hauptsächlich *L. tropica*) entweder mit Miltefosin, periläsionalem Antimon oder intramuskulärem Antimon behandelt. Alle Patienten sprachen auf die Therapie an. Das follow up war schwierig. Das statistisch kleine Patientenkollektiv, welches zur Nachbeobachtung zum 2-Monats-follow-up erschien, zeigte ähnliche Wirksamkeit der drei Therapieverfahren (Miltelofosin: 63%, Antimon i.m. 83%, pIA 67%).

In Pakistan [150] wurden jeweils 15 Patienten (*L. major*/*L. tropica*) mit Miltefosin oder Antimon behandelt. Von 13 Miltefosin-Patienten, die nach 6 Monaten zur Nachbeobachtung erschienen, waren alle geheilt (komplette Re-epithelialisierung), während von 10 wieder erschienenen Antimon Patienten 2 ein Rezidiv hatten (80%).

In einem RCT im Nordiran (*L. major*) [62] wurden 63 Erwachsene und Kinder mit Miltefosin (N=32) oder Antimon behandelt (N=31). Die Miltefosin-Gruppe erhielt je nach Körpergewicht 2,5-3,3 mg/kg pro Tag. Antimon wurde intramuskulär über 14 Tage mit 20mg pro kg Körpergewicht verabreicht. 26 (ITT: 82%, PP: 93%) der Patienten in der Miltefosin-Gruppe waren nach 6 Monaten geheilt gegenüber 25 (ITT: 81%, PP: 83%) Patienten in der Antimon-Gruppe. In der Miltefosin-Gruppe brachen 4 Patienten die Therapie wegen Übelkeit ab, während in der Antimon Gruppe 5 Therapieversager auftraten.

33 Soldaten der holländischen Armee, die in Afghanistan (*L. major*) eingesetzt wurden und bei denen die lokale Behandlung (periläsionales Antimon oder Kryotherapie) nicht erfolgreich war sowie ein Einheimischer wurden mit Miltefosin behandelt (150 mg/d, 28d). Bis zum Ende der Therapie sprachen alle 34 Patienten auf die Therapie an. Nach 6 Wochen waren 21 von 29 nachuntersuchten Patienten parasitenfrei. Insgesamt konnten 31 (91%) geheilt werden (keine Parasiten mehr nachweisbar). 3 Rezidive traten auf [63].

In 4 Kasuistiken mit insgesamt 8 *L. major*/*L. tropica*-Infektionen [151-153] [154] wurden 8 Patienten mit Miltefosin geheilt. Eine Kasuistik beschreibt die Heilung bei einer *L. infantum*-Infektion [76].

Land	n	Erreger	Dosierung/kg KG	Wirksamkeit	Q
Kolumbien/2001 (Soto)	32	<i>L. panamensis</i>	133-150 mg/d, 21 oder 28 d, unkontrolliert	66% (3 Wo) 94% (4 Wo)	[142]
Kolumbien/2004 (Soto)	44	<i>L. panamensis</i>	Miltefosin 150 mg/d, 28 d vs. Placebo	82% ITT/91% PP vs. 38% ITT/PP	[89] (RCT)
Guatemala/2004 (Soto)	38	<i>L. braziliensis</i> <i>/L. mexicana</i>	Miltefosin 150 mg/d, 28 d, vs. Placebo	50% ITT /53% PP vs. 21% ITT/PP	[89] (RCT)
Kolumbien/2006 (Soto)	172	<i>L. panamensis</i>	150 mg/d 28 d unkontrolliert	97%	[143]
Bolivien/2007 (Soto)	78/ 19	<i>L. braziliensis</i> (MCL)	100 oder 150 mg/d, 28 d vs. Amphotericin B 1mg/d/kg KG i.v. 90 -120 d alle 2 Tage	71% vs. 50% nach 12 Mo	[144]
Bolivien/2009 (Soto)	A: 51 B: 17 C: 21	<i>L. braziliensis</i> (MCL)	A: 2,5mg/kg KG 28 d B: 2,5mg/kg KG 42 d (17/21 Versager aus [144]) C: 2,5mg/kg KG 42 d	A: 39/72 54,2% nach 24 Mo B: 11/17 65% C: 15/21 75% nach 12 Mo	[145]
Bolivien/2008 (Soto)	44/ 18	<i>L. braziliensis</i>	2.5mg/Kg/d 28 d vs Antimon 20mg/kg/KG 20 d	36/41 (88%) vs. 15/16 (94%) nach 6 Mo	[146]
Venezuela 2007 (Zerpa)	16	<i>L. amazonensis</i> / <i>L. venezuelensis</i> (DCL)	2.0-2.5 mg/d, 75-218 Tage, unkontrolliert	15/16 80-90% nach 45 d klinische Verbesserung, dann neue Läsionen	[16]
Brasilien/2009 (Chrusciak-Talhari)	60/ 30	<i>L. guyanensis</i>	2.5mg/Kg/d 28 d vs Antimon 20mg/kg/KG 20 d	71,4% vs. 53,6%	[149]
Brasilien/2009 (Machado)	??/?	<i>L. braziliensis</i>	2.5mg/Kg/d 28 d vs Antimon 20mg/kg/KG 20 d	82% vs. ??	Talhari p.c.
Kolumbien/2010 (Velez)	122/ 121	<i>L. braziliensis</i> (37%)/ <i>L. panamensis</i> (63%)	Miltefosin 3x50mg/d für 28d vs. Antimon 20mg/kg/d für 20d	58,6% ITT/69,8% PP vs. 72% ITT/85,1% PP/ nach 6 Monaten	[94] RCT
Pakistan/2007	15/ 15	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i>	Miltefosin 100 oder 150 mg/d 28 d vs. Antimon 20mg/kg/d 28 d	87% ITT/100% PP vs. 67 %ITT/80 %PP Nach 6 Monaten	[150]

Land	n	Erreger	Dosierung/kg KG	Wirksamkeit	Q
Iran 2007 (Mohejali)	32/31	<i>L. major</i>	30,50,100, 150 mg/d 28 d, Vs. Antimon 20mg/d/kg 14 d	82% ITT/93% PP vs. 81 %ITT/83% PP	[62]
Afghanistan/Niederlande	34	<i>L. major</i>	150mg/d, 28 d unkontrolliert	91%	[63]
Afghanistan	63/ 66/ 32	<i>L. tropica</i>	Miltefosin 150 mg/d, 28 d vs. Antimon i.m 20mg/kg/d 21 d vs. periläsionales Antimon	22/35 63% vs. 10/12 83% vs. 18/27 67%	Reithinger 3. Worldleish 05
Afghanistan/2009 (Killingley)	2	<i>L. tropica</i>	2x50mg/d 28d	100% nach 3 Monaten	[151]
Mallorca/2008 (Neub)	1	<i>L. infantum</i>	10mg/d 28 d	100%	[76]
Afghanistan/Kanada Keynan	5	<i>L. tropica/ L. major</i>	?	4/5	[152]
Tunesien/2007 (Stojkovic)	1	<i>L. major</i>	2x50mg/d 28 d	100% nach 5 Monaten	[153]
Afghanistan/Mittelamerika/2010	2	<i>L. tropica/ L. braziliensis</i>	2 mg / 2.5 mg/kg/28d	100% nach 4 Monaten	[154]

Zusammenfassend hat Miltefosin in der alten Welt Wirksamkeit bei der CL verursacht durch *L. major* [62-63] gezeigt.

Für *L. tropica* liegen keine eindeutigen Ergebnisse (Reithinger 3. Worldleish 05) sowie bisher 3 Kasuistiken [151, 154] vor. Eine Kasuistik zu *L. infantum* wurde publiziert [76]; Daten zu *L. aethiopica* sind nicht verfügbar.

In der neuen Welt konnte Miltefosin bei *L. panamensis* [94, 143] Wirksamkeit zeigen.

Die einzige Studie bisher bei *L. guyanensis* [149] zeigt ebenfalls gute Ergebnisse.

Bei der CL/MCL durch *L. braziliensis* bzw. *L. braziliensis/L. mexicana* sind die Ergebnisse nicht konsistent und variieren je nach Endemiegebiet.

Ob ein Einsatz bei DCL Sinn macht, kann nicht abschließend bewertet werden [16, 147-148].

Für Frauen im gebärfähigen Alter ist eine langdauernde (5 Monate) Kontrazeption notwendig [155].

4.2.4. Imidazole (Ketoconazol)/Triazole (Itraconazol, Fluconazol)

Azole sind zur Therapie der CL/MCL in Deutschland nicht zugelassen, Eine Behandlung sollte als individueller Therapieversuch dokumentiert werden.

Zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen sollten die entsprechenden Fachinformationen beachtet werden.

Es gibt Hinweise, daß es speziesspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine Azoltherapie gibt [57, 156-157].

4.2.4.1. Ketoconazol (Imidazol)

Substanz

Ketoconazol (200 mg Tabletten z. B. Nizoral®) über internationale Apotheke

Route

p.o.

Dosierung

Ketoconazol: 600mg/d für 28 Tage

UAW

Häufig Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Pruritus, gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel, Photophobie, Durchfall, Dyspepsie, reversibler Anstieg der Leberenzyme [158], Hautausschlag und Alopezie. Zur Behandlung während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, Ketoconazol sollte nicht angewendet werden. Die Anwendung bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

Überwachung unter laufender Therapie

Leberwertkontrollen alle 2 Wochen. Patienten anweisen, Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis unverzüglich mitzuteilen. Behandlung dann sofort beenden und Leberfunktion überprüfen.

Speziesspezifische Wirksamkeit**OWCL**

In einer vergleichenden, aber unkontrollierten Studie im Iran (*L. major/L. tropica*) wurden 64 Patienten mit 600mg Ketoconazol pro Tag für 30 Tage behandelt. 89% zeigten nach 6 Monaten eine komplette Heilung [67].

In einer randomisiert vergleichenden Studie in der Türkei mit 32 Patienten (Ketoconazol 400mg/d für 30 Tage bei *L. tropica*) konnte 4 Wochen nach Ende der Therapie bei 22% dagegen nur eine inkomplette Heilung beobachtet werden [159]. Kein Patient konnte mit dieser niedrigen Dosierung (400mg/d) geheilt werden Salmanpour [67]. Eine weitere Studie mit einer ebenfalls niedrigen Tagesdosis von 400mg bestätigt dies [160-161].

Eine offene Studie mit mehr als 100 Patienten bei *L. major*-Infektionen in Israel zeigte bei einer Dosierung von wiederum 200-400mg für 4-6 Wochen eine 70%ige Heilungsrate [65]. Die Heilungsrate war weder mit der Dauer der Infektion vor Therapiebeginn, noch mit Anzahl und Größe der Läsionen assoziiert.

Eine randomisierte vergleichende Studie in Kuwait mit insgesamt 33 Patienten und entweder 600mg Ketoconazol oder 800mg pro Tag für 4-6 Wochen ergab eine Heilungsrate von 80 respektive 82%. Die Dosiserhöhung ergab keine signifikante Heilungsbeschleunigung oder eine bessere Heilungsrate [66].

Eine Untersuchung bei Infektionen durch *L. major* zeigte, daß die topische Anwendung als Creme nicht ausreichend wirksam war [162].

Eine 3 Therapieschemata vergleichende Studie im Jemen [163] (p1A vs. p1A+Antimon i.m. vs. p1A + Ketoconazol) zeigte, daß die Heilungsrate nach 6 Monaten in den beiden Kombinationsgruppen mit 93% gleichwertig waren, die orale Ketoconazoltherapie aber besser verträglich als die i.m.-Antimon-Gabe war.

NWCL

In einer placebo-kontrollierten Studie in Panama (*L. panamensis*) mit Ketoconazol (600mg/d für 28 Tage) konnte bei 16 von 21 Patienten (76%) nach 3 Monaten eine klinische Heilung erreicht werden. In der Placebogruppe konnte keine Heilung beobachtet werden [83].

In einer placebo-kontrollierten Studie mit Ketoconazol (600mg/d für 28 Tage) in Guatemala waren deutliche speziesspezifische Heilungsraten zu sehen. So heilten 8 von 9 *L. mexicana*-Infektionen (89%) im Gegensatz zu 7 von 23 *L. braziliensis*-Infektionen (30%) [57].

Ein ähnliches Ergebnis ergab eine Untersuchung von Patienten aus Belize. 4 von 4 *L. mexicana*-Infektionen und 1 von 4 *L. braziliensis*-Infektionen zeigten nach 800mg Ketoconazol täglich für 28 Tage 6 Wochen nach Ende der Behandlung eine komplette Heilung [84].

Land	Erreger	n	Intervention/Kontrolle	Heilungsraten	Bemerkung	Q
Iran/2006	<i>L. major/L. tropica</i> (epidem.)	64	600 mg/d für 30 d vs. p1A 6-8mal	57/64 = 89% vs. 23/32 = 72%	6 Monate follow up signifikanter Unterschied	[67]

Land	Erreger	n	Intervention/Kontrolle	Heilungsraten	Bemerkung	Q
Israel/1987	<i>L. major</i>	100	200 – 400 mg/d 28 – 42 d unkontrolliert	70%	unabhängig von Dauer der Erkrankung oder Zahl/Größe der Läsionen	[65]
Kuwait/1995	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (epidem.)	33	600 vs. 800 mg/d 6- 8 Wochen randomisiert	80% vs. 82%	Dosisvergleich- Untersuchung	[66]
Panama/1990	<i>L. panamensis</i>	21 19 11	600 mg/d (Ketoconazol) 28 d vs. 20 mg Antimon/kg/d i.m.) 20 d vs. Placebo 28 d	76% vs. 68% vs. 0%	RPlcT	[83]
Guatemala/1990	<i>L. braziliensis</i> / <i>L. mexicana</i>	120	600 mg/d Ketoconazol f. 28 d (38 Pat.) vs. 20 mg Antimon/kg/d i.v. f. 20 d (40 Pat.) vs. Placebo(40 Pat)	7/23= 30% <i>L. braz.</i> 28/32 = 89% <i>L. mex.</i> vs 22/23 = 96% <i>L. braz.</i> 17/32 =57 % <i>L. mex.</i> vs 0%	Tendenz. <i>L. mex.</i> empfindlicher als <i>L. braz.</i>	[57]
Belize/1986	<i>L. mexicana</i> <i>L. braziliensis</i>	8	800 mg/d 28 d offen	4/4 <i>L. mex.</i> vs. 1/4 <i>L. bras.</i>		[84]
Türkei/1997	<i>L. tropica</i>	40 32	400 mg/d (Ketoconazol) 30 d vs. für 4 Wochen Topisch: Paromomycin (15%) + Methylbenzoniunchlorid 15 d (12%) 2x/d randomisiert	0/32 vs. 15/40 = 37.5%	Ohne Wirkung Niedrige Dosis	[159]
Indien/1995	<i>L. tropica</i>	16	200mg 2 x tägl. Für 10 Wochen	Keine Wirkung	Niedrige Tagesdosis	[160- 161]
Jemen/ 2010	Keine Angaben epid.: <i>L.tropica</i> und <i>L. major</i>	10/ 10/ 10	p1A 100mg/ml (nach [164]) vs. p1A + Antimon zusammen 20mg/kg KG vs. p1A (nach [164]) + Ketoconazol 3x 200mg/d für 4 Wo	58% vs. 93% vs. 92,3% nach 6 Monaten		[163]

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Studien darauf hin, daß Ketoconazol bei der CL durch *L. panamensis* genau so wirksam ist wie Antimon i.m. und im Vergleich zu Placebo bei der Therapie von *L. panamensis* und *L. mexicana* signifikant wirksamer ist [83, 90].

Ketoconazol scheint bei *L. mexicana* wirksamer zu sein als bei *L. braziliensis* [57, 84].

RCT-Evidenz bei OWCL ist nach Gonzalez et al nicht verfügbar [58].

Eine ausreichend hohe Dosierung (600-800mg/d) ist bei manchen Spezies für den Therapieerfolg entscheidend [67, 159-161]; bei *L. tropica* konnte keine Heilung bei niedriger Tagesdosis erreicht werden [159-161].

Ketoconazol zeigt gute Wirksamkeit bei CL durch *L. major* auch in niedriger Dosis [65], sowie in höhere Dosis bei *L. major/L. tropica* [66-67].

Als Kombinationspartner sollte es weiter untersucht werden [163].

4.2.4.2. Itraconazol (Triazol)

Substanz

Itraconazol (100 mg Kapseln (Sempera®), 10 mg/ml Lösung (Sempera® Liquid))

Dosierung

Itraconazol: 200mg/Tag für 6 Wochen bei CL

400mg/d für 3 Monate bei MCL

Route

p.o.

UAW

Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, gelegentlich Kopfschmerzen, Hepatitis, Schwindel, Menstruationsstörungen
Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Hautrötung, Nesselsucht, Angioödem), reversible Leberenzymanstiege, periphere Neuropathie. Zur Behandlung während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, Itraconazol sollte nicht angewendet werden. Die Anwendung bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

Überwachung unter laufender Therapie

Leberwertkontrollen alle 2 Wochen. Patienten anweisen, Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis unverzüglich mitzuteilen. Behandlung dann sofort beenden und Leberfunktion überprüfen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

OWCL

In Indien wurde 1990 bei *L. tropica*-Infektionen in einem RCT bei 66.7% (10 von 15) der Patienten nach 3 Monaten eine komplette Heilung beobachtet, keiner in der Placebogruppe (0 von 5) heilte spontan [73].

Ein weiteres RCT in Indien mit 20 Patienten bei *L. major/L. tropica*-Infektion und Itraconazol (200mg/d für 6 Wochen) zeigte bei 7 von 10 Patienten nach 3 Monaten eine klinische und parasitologische Heilung, nur 1 von 10 Patienten der Kontrollgruppe heilte dagegen spontan ab [165]. 140 Patienten mit *L. major*-Infektionen im Iran wurden randomisiert entweder mit Placebo oder 7mg/Kg Itraconazol pro Tag für 3 Wochen behandelt. Die Heilungsrate betrug nach 30 Tagen 59% und war in der Placebogruppe nicht signifikant verschieden (44%) [166]. Die Therapiedauer war jedoch um die Hälfte kürzer als sonst üblich.

In einer Kasuistik bei *L. major*-Infektion zeigte sich eine Wirksamkeit von Itraconazol nach Therapieversagen mit Antimonen [167].

In Kuwait (*L. major/L. tropica*) wurden 15 Patienten placebokontrolliert mit Itraconazol (200mg/d) 6-8 Wochen behandelt. 12 Wochen nach Therapieende waren alle Läsionen abgeheilt, in der Placebogruppe lediglich bei 1 von 9 [71].

Albanese [168] zeigte in zwei weiteren Kasuistiken aus Saudi-Arabien bei *L. tropica*-Infektionen und 100mg/d Itraconazol für 2 Monate und White [169] bei 3 Kindern aus Algerien und *L. major*-Infektionen eine komplette Heilung.

Dagegen konnte in einer großen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie mit 200 Patienten bei nachgewiesenen einfachen *L. major*-Infektionen im Iran [170] mit 200mg Itraconazol für 8 Wochen kein Unterschied im Therapieerfolg zwischen Verum (87%) und Placebo (75%) gesehen werden. Auffallend war die ungewöhnlich hohe Selbstheilungsrate in dieser Population (53% nach 8 Wochen), die eine statistische Signifikanz zugunsten der Verumgruppe verhinderte. Die Autoren erklären das Ergebnis mit einer hohen Reinfektionsrate und der dadurch angenommenen Teilimmunität. Dies dürfte für Patienten aus Nichtendemiegebieten anders zu bewerten sein.

In Belgien wurden 22 konsekutive Reisende mit Itraconazol therapiert. 20 kamen dabei aus OWCL-Endemiegebieten [74]. 78% konnten nach 8 Wochen geheilt werden.

In einer, mehrere Therapieverfahren vergleichenden Studie in Kuwait 2009 [171] war Itraconazol alleine nur in 58% der Fälle erfolgreich, wo hingegen eine Kombination mit Imiquimod oder Kryotherapie den Heilungserfolg erhöhte (70% resp. 81%).

In Pakistan verglich Saleem [172] [172] Itraconazol mit Antimon i.m. Heilungsraten betragen nach 8 Wochen 75% für Itraconazol im Vergleich zu 65% bei Antimon. 35 Patienten brachen unter Antimon die Behandlung ab.

NWCL

Es gibt Hinweise, daß es speziesspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine Azoltherapie [57, 157] und eine Resistenzentwicklung unter Therapie [173] gibt.

In einer unkontrollierten Studie in Brasilien heilten bei 26 Patienten mit *L. braziliensis*-Infektion nach einer 8wöchigen Therapie mit Itraconazol 100mg/d alle Läsionen ab [85].

Eine unkontrollierte Studie in Ecuador mit 13 MCL-Patienten und einer Dosierung von 400mg Itraconazol täglich für mindestens 3 Monate ergab nach einem initialem Ansprechen der Behandlung bei allen Patienten lediglich eine Heilungsrate von 23% nach 12 Monaten [156], besonders bei den weniger schwer und kürzer Erkrankten.

Diese Ergebnisse widersprechen den Beobachtungen in einer Pilotstudie mit Itraconazol in Brasilien [174], wo 60% Heilungsrate nach 3 Monaten berichtet wurden.

In zwei Kasuistiken aus Argentinien [175] war die Therapie mit Itraconazol über 3-4 Monate erfolgreich.

Land	Erreger	n	Intervention/ Kontrolle	Heilungsraten	Bemerkung	Q
Indien/1990	<i>L. tropica</i> (epidem.)	20	4mg/kg max 200mg/d vs Placebo für 6 Wochen	10/15 = 66.7% vs 0/5 = 0% nach 3 Mo	3 Monate follow up RCT	[72]
Indien/1994	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (epidem.)	30	4mg/kg für 6 Wo vs. keine Therapie	6/10 = 60% mit nodulärer CL vs. 9/10 = 90% mit ulzerativer CL vs. 1/10 keine Tx	6 Monaten follow up	[165]
Indien/1996	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i>	20	200 mg/d vs. Placebo für 6 Wochen	7/10 = 70% vs. 1/10 = 10%	randomisiert doppel-blind kontrolliert	[73]
Iran/1996	<i>L. major</i>	1ww	7 mg/kg vs. Placebo für 3 Wochen	59% vs. 44,3%	randomisiert doppel-blind, kurze Therapiedauer (3 Wo)	[166]
Iran/2005	<i>L. major</i> (epidem.)	200	200 mg/d vs. Placebo für 8 Wochen	49/83 = 59% nach 8 Wo 67/83 = 80.7% nach 12 Wo vs. 40/75 = 53.3% nach 8 Wochen 53/75 = 70.6 % nach 12 Wo	Keine komplexen Läsionen u. keine älter als 45 d RCT parasitologische Heilung 83% vs. 76% (nicht signifikant)	[170]
Kuwait/1991	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i>	24	200 mg/d vs. Placebo für 6-8 Wo	15/15 = 100% 1/9 = 0.8%	Randomisiert Placebo- kontrolliert	[71]

Land	Erreger	n	Intervention/ Kontrolle	Heilungsraten	Bemerkung	Q
Pakistan/2007	<i>L. major/L. tropica</i> (epidem.)	200	2x 100 mg/d Itraconazol 42 – 56 d vs 1x/d Antimon i.m. 15 – 30 d kontrolliert	75/100= 75% vs. 65/100 =65% (35 Abbruch wg UAW)		[172]
Ecuador/2004	<i>L. braziliensis</i> (2) <i>L. viannia</i> subgenus (7) alle MCL	13	400 mg/d mindestens 3 Monate	3/13 =23%	Unkontrolliert, 12 Monate follow up	[156]
Brasilien/1995	<i>L. braziliensis</i>	26	100 mg/d für 8 Wo unkontrolliert	26/26 = 100%	9 Monate follow up	[85]
Brasilien/2000	<i>L. braziliensis</i> MCL	10	4 mg/kg/d für 6 Wochen	6/10 = 60%	Unkontrolliert 3 Monate follow up	[174]
Belgien/2000	Reisende mit 20x OWCL und 1x NWCL 1x unbekannt	22	200mg/kg für 4-8 Wo	15/19 = 78% nach 8 Wo	Unkontrolliert	[74]
Algerien/2006	<i>L. major</i>	3	75mg/d (24 kg KG) und 100mg/d (30 kg KG) für 6 Wochen	100% nach 2 Monaten	Kasuistiken	[169]
Kuwait/2009	<i>L. major/L. tropica</i> (epidem.)	110	Itraconazol 200mg/d 6-8 Wo vs Itraconazol 200mg/d plus Imiquimod vs Itraconazol plus Kryoth. vs multiple andere Regime	7/12 = 58% vs. 7/10 = 70% vs. 17/21 = 81%		[171]

Die Therapiedauer (3 vs. 6-8 Wochen) und weniger die Dosis (100mg/d vs. 200mg/d vs. 400-500mg/d) scheint entscheidend für den Therapieerfolg sowohl bei *L. major* als auch bei *L. braziliensis* zu sein.

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Studien darauf hin, daß Itraconazol ausreichend lange gegeben (mind. 6 Wochen) eine Wirksamkeit bei CL durch *L. major* und *L. tropica*, [71-74], nicht jedoch in allen Endemiegebieten [170] und bei kurzer Therapiedauer [166] aufweist.

Für *L. tropica*-Infektionen liegt hinreichend („reasonable“) RCT-Evidenz vor, bei überlappender Epidemiologie (*L. major/L.tropica*) bzw. bei alleinigen *L. major*-Infektionen demgegenüber nicht [58].

Die nichtkontrollierte Studie bei der CL durch *L. braziliensis* zeigte gute Ergebnisse [85], allerdings nicht bei der MCL [156].

4.2.4.3. Fluconazol (Triazol)

Substanz

Fluconazol (50-200 mg Kapseln, z.B. Canex® 150 mg Hartkapseln, Diflucan® Derm 50 mg Hartkapseln)

Route

p.o.

Dosierung

Fluconazol: 200mg/d für 6 Wochen

UAW

Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen. Zur Behandlung während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, Fluconazol sollte nicht angewendet werden. Die Anwendung bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

Überwachung unter laufender Therapie

Leberwertkontrollen alle 2 Wochen. Patienten anweisen, Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis unverzüglich mitzuteilen. Behandlung dann sofort beenden und Leberfunktion überprüfen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Fluconazol hat eine lange Halbwertszeit, in der Haut eine 10fach höhere Konzentration als im Plasma und ist sehr gut wasserlöslich. Es gibt nur sehr wenige Daten zur Wirksamkeit beim Menschen.

Die einzige doppel-blind randomisierte placebo-kontrollierte Studie mit Fluconazol wurde bei *L. major*-Infektionen (Zymodem MON-26) 1996 in Saudi Arabien mit 208 Patienten durchgeführt [56]. Fluconazol wurde in einer Dosierung von 200mg täglich über 6 Wochen eingenommen. Sofort nach Beendigung der Therapie waren 29% der Läsionen unter Fluconazol und 6% in der Placebogruppe abgeheilt. 3 Monate nach Beendigung der Behandlung zeigten 79% in der Fluconazolgruppe eine komplette Heilung im Vergleich zu 34% in der Placebogruppe. Die Zeit bis zur kompletten Abheilung der Läsionen war in der Fluconazolgruppe kürzer (Median 8,5 Wochen im Vergleich zu 11,2 Wochen). Die hohen Therapiekosten bei einer selbstlimitierenden Infektion werden kritisch gesehen [176].

Diese Ergebnisse werden durch eine nicht-kontrollierte Untersuchung von Morizot [177] in Frage gestellt. Bei 35 Reisenden mit *L. major*-Infektionen (Zymodem MON-25 und MON-74) sowie *L. infantum* und *L. tropica* hauptsächlich aus Nord- und Subsahara-Afrika konnte nach einer 6wöchigen Therapie mit 200mg/d lediglich eine Heilungsrate von 44.4% erreicht werden, welches der Selbstheilungsrate in der Region entspricht, die in anderen Studien beschrieben wurde [53, 162, 166, 178-180].

Die niedrigen Placeboheilungsraten bei Alrajhi [56] werden damit in Frage gestellt. Ein weiterer Aspekt für die so unterschiedlichen Resultate wird in den abweichenden Definitionen für die Heilung der Läsionen und in einer möglicherweise unterschiedlichen Ansprechrate bei verschiedenen Zymodemen gesehen.

Eine weitere placebokontrolliert doppelblinde randomisierte Untersuchung [64] zeigte wiederum die Überlegenheit der Fluconazol-Behandlung (komplette Heilung der Läsionen 28.4% versus 9.8%).

Land	Erreger	n	Intervention/Kontrolle	Heilungsraten	Bemerkung	Q
Saudi-Arabien/2002	<i>L. major</i> (Zymodem MON-26)	209	200 mg/d vs. Placebo für 6 Wo	63/80 = 79% ITT: 59% 22/65 = 34% ITT: 22%	randomisiert, doppel-blind, placebokontrolliert	[56]
Reisende/2007	<i>L. major</i> (Zymodem MON-25)	35	200 mg/d für 6 Wo unkontrolliert	12/27 (44.4%)	randomisiert, doppel-blind, placebokontrolliert	[177]
Syrien/2005	<i>L. tropica</i>	79	200mg/d vs. Placebo für 6 Wochen	75/264 = 28,4% vs. 10/102 = 9.8%		[64]

Die Ergebnisse zweier RCTs sprechen für eine Wirksamkeit von Fluconazol (200 mg/d) im Vergleich zu Placebo bei *L. major* [56] und *L. tropica* [64]. Dies ist genügend RCT-Evidenz, um die Überlegenheit der Intervention zu zeigen [58].
Untersuchungen zur Wirksamkeit von Fluconazol bei NWCL existieren nicht.

4.2.5. Liposomales Amphotericin B (LAmB)

Substanz

Polyen-Antimykotikum aus *Streptomyces nodosum* mit Natriumdesoxycholat als Lösungsvermittler. LAmB ist dem AmB wegen geringerer Toxizität [181] und daher höher erreichbaren Wirkspiegeln in Phagozyten, den Wirtszellen der Leishmanien vorzuziehen.

Die in Deutschland für die Behandlung der CL/MCL nicht zugelassene aber verfügbare i.v. Formulierung ist AmBisome® (50 mg). Den off label-Gebrauch bei dieser Indikation sollte man mit dem Patienten besprechen.

Dosierung

Da Amphotericin B enteral nicht resorbiert wird, ist eine intravenöse Gabe notwendig. Vermutlich ist im Vergleich zu VL eine höhere Dosis notwendig, da die Anreicherung in der Leber und Milz höher ist im Vergleich zu Serum oder anderen Geweben.

2-3 mg/kg KG/d über 14 Tage (also bis zu einer Gesamtdosis von 40 mg/kg). Bei sehr schweren Verläufen oder bei Immundefekt kann die Therapiedauer bei guter Verträglichkeit auf 21 Tage ausgedehnt werden (bis zu einer Gesamtdosis von 60 mg/kg). Eine Verkleinerung der Läsionen ist nach ca. 2 Wochen zu erwarten, eine Abheilung nach Wochen bis Monaten.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Die Datenlage ist bisher spärlich. Bei insgesamt 104 Patienten aus 25 Publikationen konnte eine Abheilungsrate von 88% erreicht werden. Es traten 13 Therapieversager und Rezidive auf. In diesen Fallberichten war LAmB wirksam gegen *L. guyanensis/L.shawi*, *L. infantum*, *L. braziliensis* und die Post-Kala-Azar dermale Leishmaniasis (*L. donovani/infantum*).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

LAmB: Deutliche geringere UAW, insbesondere an den Nieren als die Originalsubstanz Amphotericin B. Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung sinnvoll.

Selten UAW wie bei konventionellem AmB möglich. Fieber, Erbrechen, Schüttelfrost, schwere akute anaphylaktoide Reaktionen bis zum Schock (vereinzelt), Nierenfunktionsstörungen, selten reversible Erhöhung der Serumkreatininwerte, Hypokaliämie, Blutbildveränderungen, Anämien, vorübergehender Hörverlust, Tinnitus, Sehstörungen, Doppeltsehen. Während Infusion gelegentlich stärkere reversible Rückenschmerzen, Vermeidung durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit.

Kontraindikationen

Schwangerschaft, Stillzeit, Allergie gegen AmB, Nierenfunktionsstörungen

Überwachung unter laufender Therapie

Bei LAmB regelmäßige Laborkontrollen (incl. Nierenwerten) notwendig, Durchführung unter stationären oder kontrolliert ambulanten Bedingungen empfohlen.

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Belize	1	<i>L. braziliensis</i>	UK-Reisender 19 J. Läsion Knie	3 mg/kg/Tag für 7 Tage, dann 2x wöchentlich 3 mg/kg/Tag für 3 Wo	Verkleinerung innerhalb 3 Wochen, Abheilung nach 6 Wochen, kein Rückfall	[182]

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Brasilien	2	I. <i>L. guyanensis</i> / <i>shawi</i> II. <i>L.</i> nicht spez.	I. Läsion am Bein HIV-Infizierter mit Reaktivierung, vorher Antimon-behandelt (Glucantime) -> Heilung II. Läsion Finger Diabetes mellitus mit Nierenversagen + Dialyse, vorher Azythromycin	I. 2 mg/kg/Tag für 14 Tage) II. 50 mg alle 36 h 6x, dann täglich 25 mg für 12 Tage	I. Heilung nach 20 Tagen, kein Rückfall nach 13 Monaten II. Heilung nach 30 Tagen, kein Rückfall nach 9 Monaten	[183]
Italien	1	CL <i>L. infantum</i>	3 Läsionen an Beinen, 56 J., Diabetes mellitus 1 Gesicht vorherige lokale Therapie mit Paromomycin/Urea für 2 Wochen (Absetzen wg. lokaler NW), 200 mg Itraconazol/Tag für 8 Wo	3 mg/kg/Tag für 5 Tage, erneut 14. und 21. Tag	Regression nach 2 Wochen, Heilung mit Atrophie nach 9 Monaten	[184]
Türkei	1	CL recidivans <i>L. nicht spez.</i>	3 Läsionen Gesicht 60 J. Pat. vorher Antimon Verbesserung, (Absetzen wg. Leberwert↑), dann Antimon 600 mg/d. 2. Tag für 23 Tage (Absetzen wegen geringer Verbess.)	3 mg/kg/Tag in 250 ml 5% Glucose i.v., 2x/Woche für 6 Wochen	Abheilung nach 6 Wochen	[185]
Panama	1	CL <i>L. braziliensis</i>	Läsion Knöchelregion Soldat	3 mg/kg/Tag für 16 Tage	Abheilung innerhalb Therapie, 3 Wochen nach Absetzen Rückfall	[186]
Djibouti	1	CL (PCR bestätigt, Spez. Unklar)	Läsionen Arme und Thorax, vorher Antimon ohne Verbesserung	18 mg/kg/total, short course	Klinische Abheilung	[187]
Brasilien	1	CL <i>L. braziliensis</i>	Reisender aus Australien	Amphotericin B (keine Angabe ob liposomal) (1 mg/Tag d. 2. Tag für 30 Tage)	Heilung (Zeitraum nicht angegeben)	[188]
Brasilien	1	CL <i>L. braziliensis</i>	Kind	LAmB, im Abstract keine Dosisangabe	Vollständige Heilung (ohne Zeitangabe)	[189]
Bolivien	7	CL <i>L. braziliensis</i>	Läsionen Gesicht und Arme Anwendungs-eobachtung 5 ohne Verbesserung auf Antimon i.m. täglich	3 mg/kg/Tag für 5 Tage + 10. Tag	Abheilung in 1 Monat, kein Rückfall innerhalb 1 Jahr	[190]
Brasilien/ USA	1	CL <i>L. braziliensis</i>	USA-Reisende in Brasilien, multiple kutane Läsionen, Vortherapie mit Miltefosin und Pentostam	LAmB 5 mg/kg/Tag für 5 Tage, 2 Zyklen innerhalb von 2-3 Wochen	Abheilung nach Wochen, kein Rückfall innerhalb von 4 Monaten	[191]
Spanien	2	CL <i>L. braziliensis</i> / <i>L. infantum</i>	1 Kind aus Spanien nach mehreren Tx-Versager 1 Kind nach Bolivien-Reise nach Tx-Versager	5mg/kg/d für 10d	Abheilung, 2 Jahre follow up	[192]

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Burkina Faso French Guyana	2	1 Unbekannt <i>L. braziliensis</i>		Nicht beschrieben	Abheilung	[193]
Versch. Länder	1 9	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. brasiliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>	3 Vorbehandelt mit Pentostam	3 mg/kg KG für 7 Tage, meist nur 1 Zyklus	16 abgeheilt nach 1 Zyklus 7 d 3 nach 2. Zyklus 1 lost to follow up	[194]
Bolivien	1	Unbekannt (wahrscheinlich <i>L. braz.</i>)	1 Patient mit Nierentransplantation, anschließend Immunsuppression (USA), dabei wohl Reaktivierung einer bereits abgeheilten CL	5 mg/kg KG für 2 Monate	Vollständige Abheilung innerhalb von 2 Monaten	[195]
CL	41	1 Rückfall/41				

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Sudan	12	PKDL <i>L. nicht spez.</i>	PKDL Läsionen älter als 6 Monate Ohne Verbesserung auf Antimon i.m. täglich	2,5 mg/kg/Tag für 20 Tage	Abheilung bei 10 Patienten, langsamer bei älteren Läsionen	[196]
Italien	1	PKDL	HIV-Infektion, Vorbehandlung mit Miltefosin 100mg/d 5 x 28 d	3mg/Kg/d für 4 d, dann Pause, weiter Tag 10, wöchentl 6mal, dann jede 2.Woche 4 mal gleichzeitig HAART	Nach der 6. Dosis schnelle Abheilung 4 Jahre follow up	[197]
PKDL	13	0 Rückfälle/13				

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Brasilien	5	MCL <i>L. braziliensis</i>	Alle Patienten waren mit Antimonen vorbehandelt	kolloidales AmB (Amphocil) i.v. (3 mg/kg/Tag für durchschn. 16 Tage (13-20)	Heilung nach durchschnittl. 102 Tagen, kein Rückfall nach bis zu 10 Mo.	[198]
Brasilien	6	MCL <i>L. braziliensis</i> in bestätigt	Glucantime-resistent (20mg/kg/d für 30 d)	2-3 mg/kg/Tag (in 5% Glucose, für 30-60 min i.v.), 21 Tage	6 Pat. abgeheilt, 5 kein Rückfall (Follow up 26-38 Monaten), 1 Rückfall nach 6 Mo	[199]
Italien	1	MCL <i>L. infantum</i>	82-Jähriger Patient, Makrocheilitis, starke Schmerzen auf Antimon	LAmB 3mg/kg/Tag für 5 Tage	Heilung nach 4 Wochen, kein Rückfall in 1 Jahr	[200]
Brasilien	1	MCL <i>L. braziliensis</i>	68-jähriger Mann, multiple Läsionen an Hals, Zunge und Nasenausgang	LAmB 3 mg/kg/Tag für 5 Tage, erneut Tag 7, 14 und 21	Heilung nach 4 Wochen, kein Rückfall in 2 Jahren	[201]
Brasilien	4	MCL <i>L. braziliensis</i>	4 Patienten aus Therapiestudie mit 140 Pat.	LAmB 3-5mg/kg/d bis 40mg/kg, max. 200mg/d	4 initiale Heilung, 1Rückfall nach 6 Mo 18 Monate follow up	[202]

Land	n	Erreger	Patient	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Bolivien	3	MCL <i>L. braz.</i> 1 unbekannt	3 Patienten, vorher Behandlung mit Pentostam	Nicht beschrieben	Bei allen 3 schlechtes Ansprechen bzw. Rückfall	[193]
Brasilien	30	MCL <i>L. braziliensis</i>	Verschiedene Patienten	17 Pat. Mit deoxycholeate 9 Pat. mit kolloidalem Amphotericin 4 Pat. mit LamB	Keine Unterschiede in der Antwort zwischen verschiedenen Zubereitungen; 82% Response rate (25 Patienten), davon 7% Rückfälle (2 wg. inkompletter Behandlung (Abbruch wg. Toxizität, NW) 7 Patienten mit Rückfall/kein Ansprechen	[202]
MCL	50	12 Rückfälle/50				
Total	104	Abheilung insgesamt: 91 (88%), 13 Rückfälle oder schlechtes Ansprechen				

Aus Einzelfallberichten gute parenterale Wirksamkeit des LamB gegen einige Leishmanien-Spezies. Heilung ohne Rezidive in 88% (94/104 Patienten). Am problematischsten scheint das Ansprechen von MCL durch *L. braziliensis* zu sein, wobei als Einschränkung hier zu bemerken ist, dass alle Fälle auch schon vorher als Therapieversager bei anderen Therapieformen zu werten sind (z.B. Pentostam, Miltefosin).

Heilung von Therapieversagern nach Antimon oder Miltefosin-Behandlungen beschrieben.

Therapie scheint besonders geeignet bei Patienten mit Immunsuppression; dennoch auch hier Rezidive beschrieben. Insgesamt gute Verträglichkeit. RCTs sind erforderlich.

4.2.6. Allopurinol

Allopurinol und Antimone haben eine synergistische Wirkung auf Leishmanien in Gewebekulturen [203]. Allopurinol greift in den Purinstoffwechsel ein.

Allopurinol hat keine Zulassung für die Behandlung der Leishmaniasis in Deutschland.

Substanz

Pyrazolopyrimidin

Route

p.o.

Dosierung

15- 20 mg/kg KG für 15-30 Tage [68, 92, 204-205].

Resistenzen

nicht bekannt

UAW

Hautreaktionen, die mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgie und Eosinophilie – wie Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom - einhergehen, kommen selten vor. Ebenfalls selten

vorkommende, damit verbundene Vaskulitiden und Gewebereaktionen können sich auf verschiedene Weise manifestieren, einschließlich Hepatitis, interstitieller Nephritis und sehr selten Krampfanfällen. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist häufiger bei Bestehen einer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz oder bei gleichzeitiger Ampicillin- oder Amoxicillin-Medikation. Insbesondere bei tödlichen Verläufen generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen bestanden im Allgemeinen Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den pharmazeutisch wirksamen Bestandteil Allopurinol oder gegen einen der sonstigen Bestandteile, schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, Patienten mit primärer Hämochromatose. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Allopurinol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Allopurinol geht in die Muttermilch über.

Überwachung unter laufender Therapie

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Zu Behandlungsbeginn zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchführen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Die wachstumsinhibierende Wirkung von Allopurinol auf Leishmanien *in vitro* und in Zellkultur sowie die synergistische Wirkung in Kombination mit Antimon-Präparaten ist seit längerem beschrieben [203-204, 206-207]. Größere klinische Studien wurden bisher im Iran, Pakistan sowie in Peru und Kolumbien durchgeführt.

NWCL

In einem RCT (n=110) in Kolumbien (*L. panamensis*) wurde Antimon-Monotherapie (20mg/kg KG für 15 Tage, i.m.) mit Antimon plus Allopurinol (20mg/kgKG für 15 Tage) verglichen. Die Heilungsraten, definiert als komplette Remission nach drei Monaten, andauernde Remission nach einem Jahr follow-up, verdoppelten sich von 36% auf 74% durch die Zugabe von Allopurinol. 25 Patienten, die eine Antimonbehandlung ablehnten, wurden alleine mit Allopurinol behandelt. Hier war die Heilungsrate 80%. In einer unbehandelten Kontrollgruppe wurde keine Spontanheilung innerhalb eines Jahres beobachtet [92].

In einer Folgestudie (B-RCT, n=187) in der gleichen Region Kolumbiens (*L. panamensis/L. braziliensis*, Speziesdifferenzierung erfolgt) wurde Allopurinol-Monotherapie (20mg/kg KG für 28 Tage), Antimon-Monotherapie (20mg/kg KG für 20 Tage, i.m.) und Placebo (28 Tage) verglichen. Die Heilungsraten, definiert als komplette Remission nach drei Monaten und andauernde Remission nach einem Jahr, betragen für Allopurinol 33%, Placebo 37% und Antimon 93% [205].

In einem RCT (n=70) in Peru konnte bei Patienten mit MCL kein klinischer Nutzen bei der Behandlung durch die Zugabe von Allopurinol (20mg/kgKG für 28 Tage) zur Antimontherapie (20mg/kgKG für 28 Tage, i.v.) nachgewiesen werden [208].

Ein RCT (n=34) in Brasilien (*L. braziliensis*, Speziesdifferenzierung erfolgt) verglich die Wirksamkeit einer Allopurinol-Monotherapie (20mg/kgKG für 20 Tage) mit einer Antimon-Monotherapie (10 mg/kgKG für 20 Tage, i.v.). Die Studie wurde aufgrund fehlender Heilungstendenzen bzw. Fortschreiten der Erkrankung in der Allopurinol-Gruppe nach drei Monaten frühzeitig beendet [209].

OWCL

In einem RCT im Iran (*L. major*) wurden 72 therapie-naive Patienten entweder mit Antimon (60mg/kg KG für 20 Tage, i.m.) oder mit Antimon (30mg/kg KG für 20 Tage, i.m.) und Allopurinol (20mg/kg KG für 20 Tage) behandelt. Die Heilungsrate, definiert als komplette klinische und parasitologische Remission einen Monat nach Ende der Therapie, betrug 74.2% respektive 80.6% [210].

In einem weiteren RCT (n=150) im Iran (*L. major /L. tropica*) wurden Patienten mit Allopurinol (15mg/kg KG für 21 Tage), Antimon (30mg/kg KG für 14 Tage, i.m.) oder mit beidem in

Kombination therapiert. Die Heilungsraten, definiert als Abheilen bzw. Reduktion der Läsionsgröße um 80% zwei Monate nach Therapieende, lagen bei 18%, 24% respektive 46% [68].

In einem RCT in Pakistan (*L. major* /*L. tropica*) wurden 40 therapienaive Patienten entweder mit Allopurinol (20mg/kg KG für 15 Tage) oder mit Antimon (20 mg/kg KG für 15 Tage, i.v.) behandelt. Die Heilungsraten, definiert als komplette Remission der Läsion/Läsionen drei Monate nach Therapieende, lagen bei 85% vs. 70% [211].

In drei Fall-Berichten aus dem Iran wurden gute Ergebnisse durch die Kombinationstherapie mit Allopurinol und Antimon beschrieben:

- In einer Studie wurden 25 Patienten mit über 2 Jahre therapieresistenter rezidivierender kutaner Leishmaniasis mit Antimon (70mg/kg KG für 15 Tage, i.m.) und Allopurinol (20mg/kg KG für 30 Tage) behandelt. Es zeigte sich eine Heilungsrate mit Rezidivfreiheit nach einem Jahr von 96% [75]
- In einer anderen Studie wurden 37 therapieresistente (chronische) CL-Fälle mit einer Kombination von Antimon (60mg/kg KG für 20 Tage, i.m.) und Allopurinol (20mg/kg/Tag für 30 Tage) behandelt. Es zeigte sich eine Heilungsrate mit Rezidivfreiheit nach zwei Jahren in 95% der Fälle [204].
- In einer weitere Studie wurden 32 Patienten mit über 18 Monaten persistierender, therapieresistenter, rezidivierender kutaner Leishmaniasis mit Antimon (50mg/kg KG für 15 Tage, i.m.) und Allopurinol (20mg/kg KG für 30 Tage) behandelt. Hier konnte eine Heilungsrate mit Rezidivfreiheit nach zwei Jahren in 87.5% der Fälle beobachtet werden [212].

Land	n	Erreger	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Kolumbien	110	<i>L. panamensis</i>	Antimon (20 mg/kg KG, i.m.), 15 d vs. Allopurinol (20 mg/kg KG) + Antimon (20 mg/kg KG, i.m.), 15 d vs. Allopurinol-Monotherapie (20 mg/kg KG), 15 d	36% vs. 74% vs. 80%	[92]
Kolumbien	182	<i>L. panamensis</i> 66%/ <i>L. braziliensis</i> (33%, <i>epid.</i>)	Allopurinol (20 mg/kg KG), 28 d vs. Placebo, 28 d vs. Antimon (20 mg/kg KG, i.m.), 20 d	33% vs. 37% vs. 93%	[205]
Peru	70	<i>L. braziliensis</i>	Allopurinol (20 mg/kg KG), 28 d +Antimon. (20 mg/kg KG, i.v.), 28 d vs. Antimon (20mg/kg KG, i.v.), 28 d	44% vs. 61%	[208]
Brasilien	34	<i>L. braziliensis</i>	Allopurinol (20 mg/kg KG), 20 d vs. Antimon (10 mg/kg KG, i.v.), 20 d	0% vs. 50%	[209]
Iran	72	<i>L. major</i> (<i>epid.</i>)	Allopurinol (20/mg/kg KG), 20 d + Antimon (30 mg/kg KG, i.m.), 20 d vs. Antimon (60 mg/kg KG, i.m.), 20 d	81% vs. 74%	[210]
Iran	150	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (<i>epid.</i>)	Allopurinol (15 mg/kg KG), 21 d # vs. Antimon (30 mg/kg KG, i.m.), 14 d vs. Allopurinol (15 mg/kg KG), 21 d + Antimon (30 mg/kg KG, i.m.), 14 d	18% vs. 24% vs. 46%	[68]
Pakistan	40	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (<i>epid.</i>)	Allopurinol (20 mg/kg KG), 15 d vs. Antimon (20mg/kg KG), 15 d	85% vs. 70%	[211]
Iran	37	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (<i>epid.</i>)	Allopurinol (20 mg/kg KG), 30 d + Antimon (60mg/kg KG), 20 d	95%	[204]
Iran	25	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (<i>epi.</i>)	Allopurinol (20 mg/kg KG), 30 d + Antimon (70mg/kg KG), 15 d	96%	[75]
Iran	32	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i> (<i>epid.</i>)	Allopurinol (20/mg/kg KG), 30 d + Antimon (50 mg/kg KG), 15 d	88%	[212]

Allopurinol als Montherapeutikum hat nur in 2 Studien [91, 211] eine Wirksamkeit gezeigt. Die Anwendung in Kombination mit Antimon-Präparaten zeigte eine Verbesserung der Heilungsraten bei CL-Infektionen durch *L. panamensis* [91] sowie *L. major* und *L. tropica* [75, 204, 212].
Bei MCL-Infektionen mit *L. braziliensis* konnte kein positiver Effekt nachgewiesen werden. Die adjuvante Therapie mit Allopurinol kann bei CL-Infektionen in Kombination mit Antimon-Präparaten erwogen werden, v.a. bei therapieresistenter rezidivierender kutaner Leishmaniasis.

4.2.7. Pentoxifyllin

Patienten mit MCL produzieren große Mengen Tumornekrosefaktor α [97]. Pentoxifyllin ist ein TNF- α -Inhibitor und wirkt der Leukozytenmigration- und adhäSION entgegen, wobei es zur Entzündungshemmung, Reduktion der Gewebeschädigung [97-98, 213] und Beschleunigung der Abheilung kommt [214-216]. Es scheint nur dort zu wirken, wo es zu einer überschießenden Zytokinproduktion [213] oder dem Fehlen regulatorischer Zytokine (IL-10) kommt [98].

Substanz

Pentoxifyllin (z.B. Trental® 400mg/-600mg Tabletten)

Route

p.o.

Dosierung

3-mal täglich 400mg maximal 1200 mg pro Tag

Resistenzen

keine Daten

UAW

Häufig Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magendruck, Durchfall, Flush. Gelegentlich Herzrhythmusstörungen, Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria, Tremor, Fieber, Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe, Schlafstörungen, Sehstörungen und Konjunktivitis. Selten Blutdrucksenkung und Angina pectoris.

Kontraindikationen

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen

Überwachung unter laufender Therapie

Keine

Speziesspezifische Wirksamkeit

Eine Kombination von Antimonen (15-20mg/KG/d) und Pentoxifyllin (400mg x3/d) heilte 9/10 der Patienten mit MCL und therapierefraktären *L. braziliensis*-Infektion innerhalb von 30 Tagen [97]. 2 weitere Kasuistiken in Brasilien bestätigen die Wirksamkeit nach z.T. bis zu 6jähriger erfolgloser Vorbehandlung mit Antimonmonotherapie [96].

Ein placebokontrollierte RCT im Iran 2006 [70] bei *L. major*-Infektionen zeigte eine deutlich bessere Heilungsrate in der Kombination von Antimon mit Pentoxifyllin (81.3%) im Vergleich zu Antimon plus Placebo (51.6%).

Eine doppelt verblindete, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie in Brasilien 2007 zeigte die Überlegenheit der Kombination bei schweren Formen der MCL [98]. Limitation der Studie war nach Meinung von Ojha [217] die geringe Patientenzahl in jeder Gruppe, die die Interpretation der Ergebnisse verfälscht haben mag.

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Brasilien/2001	13	<i>L. braziliensis</i> (MCL)	Antimon i.v. 20mg/kg/d 30 d, konsekutiv bei fehlender Heilung nach 90 d folgte bei 10 Pat. Antimon 20mg/kg/d plus Pentoxifyllin 3x tägl. 400mg für 30 d	9/10 Pat. 1 Versager, der bereits 8 Antimonbeh. erhielt	1 Jahr follow up bis max. 57 Monate Vorbehandlungen mit Antimon 2-8 mal	[97]
Brasilien/2003	2	<i>L. braziliensis</i> (CL)	Pat.1: 3 Zyklen mit i.v. Antimon 15mg/kg/d 20 d ohne Erfolg, dann 15mg/kg/d plus Pentoxifyllin 3x tägl. 400mg für 20 d Pat. 2: 6 Jahre mit 470 Amp Antimon vorbehandelt, dann Antimon 15mg/kg/d 20 d plus 800mg Pentoxifyllin/d für 20 d		3 Monate follow up	[96]
Iran/2006	64	<i>L. major</i> (epid.)	Antimon i.m.20mg/kg/d plus Pentoxifyllin 3x tägl. 400mg für 20 d vs. Antimon i.m.20mg/kg/d plus Placebo	26/32 = 81.3% vs. 16/31 = 51.6%	Nicht vorbehandelt 3 Monate follow up RPI-CT	[70]
Brasilien/2007	23	<i>L. braziliensis</i> (MCL)	Antimon i.v. 20mg/kg/d plus Pentoxifyllin 3x tägl. 400mg vs. Antimon i.v. 20mg/kg/d plus Placebo für 30 d	9/11 = 82% nach 90 d 100% nach 150 d vs. 5/12 = 41.6% nach 90 d	RPI-CT 2 Jahre follow p alle schwere MCL schneller Heilung in der Intervention	[98, 217]

Zusammenfassend liegt signifikante RCT-Evidenz somit für den synergistischen Effekt von intravenösem Antimon und Pentoxifyllin [90, 98] bei *L. braziliensis*-Infektionen sowie für die adjuvante Wirksamkeit zusammen mit intramuskulärem Antimon bei *L. major*-Infektionen vor [70, 90]. Entscheidet man sich bei *L. major*-Infektionen für eine systemische Therapie, erhöht Pentoxifyllin die Heilungsrate. Der Einsatz von adjuvantem Pentoxifyllin ist besonders bei therapierefraktären oder schweren Fällen der MCL sinnvoll.

4.3. Lokaltherapie

Das grundsätzliche Problem der Lokalbehandlung der CL ist die Tatsache, dass es sich um eine kutane Infektion handelt, bei der sich die Leishmanien im Gegensatz z.B. von Dermatophyten tief in der Dermis befinden und lymphatisch (sporotrichoid), lokal (Satellitenläsionen) oder in die Mukosa (mukokutan) disseminieren können.

Für eine erfolgreiche Lokalbehandlung ist deshalb die tiefkutane Applikation des Therapeutikums bzw. der physikalischen Einwirkung Voraussetzung. Bei der Anwendung von Therapeutika sind die korrekte Injektionstechnik einerseits und tief in die Cutis penetrierende Substanzen andererseits erforderlich. Bei der Anwendung physikalischer Methoden gilt dies analog.

Eine Infektion der Läsion sollte vor Therapiebeginn antibiotisch behandelt werden.

4.3.1. Aminosidinsulfat (Paromomycin)

Substanz

Paromomycin ist ein älteres (1959 erstmalig auf dem Markt verfügbar) Aminoglykosid-Antibiotikum, das in Deutschland nur in oraler Formulierung zur Verfügung steht. Es wird praktisch

nicht enteral resorbiert und hat daher nur begrenzte klinische Einsatzgebiete, u.a. zur selektiven Darmdekontamination. Weitere Einsatzgebiete sind die Therapie der Darmlumenbesiedlung durch *Entamoeba histolytica* und die therapierefraktäre Giardiasis. Für letztere besteht allerdings keine Zulassung.

Die topische Anwendung von Paromomycin zur Therapie der CL wurde in den 1980iger Jahren intensiv von El-On [80, 218-226] untersucht. Da Paromomycin als hydrophile Substanz nur schlecht in das Gewebe penetriert, wurden für die topische Anwendung Formulierungen mit Methylbenzethoniumchlorid (MBCl) und Harnstoff eingesetzt. In einer 2009 publizierten Phase II Studie wurde eine Kombination von Paromomycin mit Gentamycin in hydrophiler Salbengrundlage untersucht [227]. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Paromomycin in Liposomen lieferten interessante Ergebnisse [228].

In einer 2007 publizierten Phase III – Studie [229] zeigte sich intramuskulär appliziertes Paromomycin zur Therapie der VL in Bihar, Indien, der Standardtherapie mit Amphotericin B nicht unterlegen. Paromomycin für die intramuskuläre Applikation zur Therapie der VL erhielt in den USA und Europa 2007 den Status eines „orphan drug“; eine Zulassung liegt allerdings bislang nicht vor. Eine 1993/94 durchgeführte Studie mit parenteralem Paromomycin im Vergleich zu Megluminantimonat zur Therapie der MCL in Peru wurde dagegen wegen deutlicher Unterlegenheit des Paromomycin vorzeitig beendet [230].

Route

Zur Lokalthherapie wird das betroffene Hautareal zweimal täglich ca. 1mm dick mit der Paromomycin-Präparation bestrichen. Die Therapiedauer beträgt 20 Tage. In einigen Studien wurde die Anwendung eines Okklusiv-Verbandes für 6 Stunden empfohlen.

Dosierung

In Deutschland ist kein Fertigarzneimittel im Handel. Die gängigen Rezepturen enthalten Paromomycin (PR) 15% in Kombination mit Methylbenzethoniumchlorid (MBCL) 12% oder Paromomycin 15% und Harnstoff 10% in einer neutralen Salbengrundlage, z.B. weißer Vaseline.

In Israel ist als Fertigarzneimittel Leshcutan® (Fa. Teva) in 14g Tuben zugelassen und erhältlich. Gegebenfalls kann es über Internationale Apotheken beschafft werden.

Andere Kombinationen von PR mit Urea 10%, meist selbstgefertigt wurden in Studien verwandt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

An der Haut kommt es selten zu allergischen Reaktionen, Urtikaria und Juckreiz. Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet auf eine echte Paromomycin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch. Bei Therapiebeginn tritt häufig Brennen auf. Die Läsionen erscheinen bei Therapieende häufig klinisch nicht gebessert oder sogar verschlechtert, was auf die Entwicklung einer Kontaktdermatitis zurückgeführt wird [81]. Hypo- und Hyperpigmentierung der Narben werden beobachtet. Auch El-On [222] berichtet bei 18% der Patienten über Pigmentierung, lokale Entzündung und Brennen.

In den Therapie-Studien bei der CL scheint das MBCL das Problem zu sein: Soto [231] berichtet bei der Anwendung von PR 15% plus MBCL, daß 25% der Patienten Brennen und Juckreiz entwickeln, 15% eine Blasenbildung. Bryceson [232] berichtet bei der Anwendung der gleichen Formulierung bei 6 von 8 Patienten über schwere Entzündungen und bei 2 von 8 über starke Schmerzen, die zum Therapieabbruch führten. Die Kombination von Paromomycin mit Harnstoff zeigte eine bessere lokale Verträglichkeit. Allerdings zeigte sie sich in einer Metaanalyse [233] der Kombination mit MBCL unterlegen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Paromomycin wurde erstmals in den 1980iger Jahren als topisch wirksame Substanz im Mausversuch mit *L. major* beschrieben [220].

Hauptsächlich wurden klinische Prüfungen seit Mitte der 80er Jahre in Israel und dem Iran durchgeführt, vereinzelt auch in der Türkei und Tunesien.

In den Therapiestudien werden zwei verschiedene Formulierungen verwendet:

1. Mischung aus 15% Paromomycin in 12% Methylbenzethoniumchlorid (MBCL) (Leshcutan®, Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel) in 14g Tuben in Israel zugelassen und erhältlich.

2. Mischungen aus 15% Paromomycin in 10% Urea (in-house-Mischungen)

Eine eigene antiparasitäre Wirkung des MBCL in vitro wurde beschrieben [234].

OWCL

El-On [218] berichtet über 77% bzw. 83% Heilungsraten bei 30 Patienten mit *L. major* Infektionen in Israel die 10 bzw. 20 Tage mit PR 15% plus MBCL 12% 2x täglich behandelt wurden. Die Placebo-Gruppe erreichte nur 27%.

67 Patienten *L. major*, PR-MBCL 2x täglich für 10 Tage, Verwendung des Fertigarzneimittels: 72% Parasitenfreiheit in Läsionen, nach 20 Tagen bei 87%. 13% Therapie-Versager. Keine Laborveränderungen, geringere Narbenbildung unter Therapie [222].

Die Untersuchungen der Verbindung PR mit Urea 10% zeigten übereinstimmend keine Wirksamkeit:

- DB-RCT, *L. major*, 115 Pat. PR 15% plus Urea 10% 2x täglich 2 Wochen: kein Effekt (69.8% vs. 68.4% für Placebo in Tunesien [178].
- DB-RCT, *L. major*, 123 Pat PR 15% plus Urea 10%, 2x täglich für 2 Wochen. Behandlung als inadäquat und wahrscheinlich als zu kurz angesehen, kleine (frühe) Läsionen zeigten schlechteres Ansprechen [53].
- DB-RCT, *L. major*, 108 Patienten PR 15% plus Urea 10% 2x täglich für 4 Wochen und 108 Patienten 2x täglich 2 Wochen: Bei 4 Wochen Behandlungsdauer lag die klinische Heilungsrate nach 105 Tagen bei 67%, klinisch und parasitologische Heilungsrate bei 57%. Bei nur 2wöchiger Behandlung lagen die Raten bei 56% respektive 43% [235].
- Faghihi [236] berichten über Ergebnisse bei 96 Patienten mit *L. major/L. tropica*-Infektionen im Iran, die randomisiert entweder mit PR 15% plus 10% Urea oder mit periläsionalem Antimon behandelt wurden. Die Heilungsraten waren bei beiden Regimen mit 16.6% respektive 41.7% niedrig.
- Shazad [237] fand bei durch *L. major* im Iran verursachten Läsionen mit PR 15% plus Urea 10% mit 69% Heilung gegenüber periläsionalem Antimon mit 67% Heilung eine vergleichbare Wirkung. Auffällig war, daß es in der Paromomycin Gruppe 21% Therapieversager gab, während die nicht geheilten Patienten in der Antimongruppe (26%) immerhin eine teilweise Heilung zeigten, was mit einer evt. zu geringen Antimondosis (1ml Meglumin-Antimonat/d) erklärt wurde.
- DB-RC, PR 15% plus Urea 10%, 35 Patienten mit *L. major* und *L. tropica*-Infektionen. Nach 4 Wochen 2x täglicher Behandlung konnte gegenüber Placebo kein Therapieerfolg nachgewiesen werden [180]. In dieser Publikation wurden auch 12 weitere Untersuchungen ausgewertet, in denen sich die o.g. Tendenz widerspiegelt.

1997 wurde von Ozgotasi [159] in der Türkei 15% PR mit 12% MBCL randomisiert bei 72 Patienten mit *L. tropica*-Infektionen gegen Ketoconazol oral getestet. Bei 37.5% trat eine Heilung, bei 20% eine Besserung und 42.5% wurden als Therapieversager im Vergleich zu 78.1% Therapieversagern in der Ketoconazolgruppe beschrieben.

[238] untersuchte die Wirksamkeit von 15% PR mit 12% MBCL in Israel bei *L. tropica* gegenüber periläsionalem Antimon. Die Wirksamkeit betrug 39% im Gegensatz zu Antimon periläsional (67%) und Antimon intravenös (80%).

NWCL

Die Wirksamkeit von Paromomycin bei NWCL ist nur lückenhaft geprüft.

Arana [79] führte mit 76 Patienten mit einfachen Läsionen ein DB-RC in Guatemala mit Leshcutan® zweimal täglich und Placebo durch. Die historische Verteilung der Spezies in der Region wurde mit 75% *L. mexicana* und 25% *L. braziliensis* angegeben. Eine initiale Heilungsrate

von 91,4% gegenüber 39,4% bei Placebo nach Therapieende und über eine endgültige Heilungsrate von 85,7% nach 12 Monaten wurde berichtet.

In Tier- und In-vitro-Versuchen an *L. mexicana* und *L. braziliensis*-Stämmen konnte eine hohe Wirksamkeit von PR-MBCL gezeigt werden [80]. Daraufhin wurde 1993 in Belize (25% *L. mexicana* und 75% *L. braziliensis*-Infektionen) die Substanz bei 53 Patienten eingesetzt. Es wurde eine Heilungsrate von 68% nach 4 bzw. 74% nach 8 Wochen nach Behandlungsende erzielt [81].

Bei der Behandlung von *L. panamensis* in Kolumbien [239] mit Leshcutan® in Kombination mit Meglumini-Antimonat (i.m.) im Vergleich mit Placebo-Creme plus Antimon ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Heilungsraten (58% vs. 53%). Die Heilungsraten lagen bei Verkürzung der gleichzeitigen Antimonbehandlung von 7 Tagen auf 3 Tagen bei 20% während die normale Antimon-Behandlung die übliche Heilungsrate ergab (84%).

In Ecuador (vermutlich hauptsächlich *L. panamensis*) konnten Krause [240] mit der gleichen Formulierung Heilungsraten von 72% nach 50 Tagen, 90% nach 100 Tagen und 85% nach 360 Tagen nach Ende der Behandlung beobachten. In der Placebo-Gruppe konnte nur bei 9% innerhalb von 50 Tagen Spontanheilung beobachtet werden.

Armijos [241] in Ecuador zeigt ein differenziertes Ergebnis. Es wurden keine Placebokontrollen und keine Spezies-Identifizierung durchgeführt, es ist aber bekannt, daß in dem Gebiet *L. braziliensis* und *L. mexicana* vorkommen. Die Läsionen waren einfach, die Beschwerden bestanden jedoch mindestens schon 4 Monate. Jeweils 40 Patienten erhielten entweder Antimon i.m. (20mg/kg/Tag) für 10 Tage oder PR 15% für 30 Tage (eine Gruppe kombiniert mit MBCL die andere mit Urea). Die 6 Wochen, 12 Wochen und 12 Monatswerte der PR-Gruppe waren deutlich schlechter als diejenigen nach verkürzter Antimon-Therapie. In der Paromomycin-Gruppe waren 25% Drop-outs und die Therapieversager wurden mit schlechterer Compliance begründet, die insbesondere in der sehr langsamen Abheilung begründet lag. Berechnet man anstelle der publizierten PP-Rate die ITT-Rate ist das Ergebnis schlechter (<50%).

L. major zeigt besseres Ansprechen als *L. amazonensis* und *L. panamensis*, *L. major* und *L. tropica* zeigen besseres Ansprechen als *L. braziliensis* und *L. mexicana* [105]. Dies korreliert mit *in vitro* Daten zur Empfindlichkeit der Erreger. Für *L. major* und *L. tropica* wird eine ED50 von 1-5µmol/l angegeben, für *L. braziliensis* und *L. mexicana* eine ED50 von 12-39µmol/l [230].

2009 wurde ein RCT mit einer neuen Paromomycin-Präparation, WR279396 zur Therapie der CL publiziert [227]. Die Präparation enthielt neben 15% Paromomycin 0,5% Gentamycinsulfat als pharmakologisch aktive Bestandteile in einer Cremegrundlage. Untersucht wurde der Effekt auf parasitologisch gesicherte ulzerative Läsionen bei Patienten aus dem nördlichen Afrika. Mittels Isoenzymanalyse und/oder PCR wurde eine Speziesdifferenzierung durchgeführt. In 66/68 Fällen (97%), in denen eine Speziesbestimmung gelang, lag eine Infektion mit *L. major* vor, in je einem Fall *L. infantum* bzw. *L. tropica*. 50 Patienten gehörten zur Verumgruppe, 42 zur Placebogruppe. Die Applikation erfolgte nach vorheriger Reinigung der Ulzera mit Wasser, Seife und Kochsalzlösung und anschließender Trocknung mit steriler Gaze. Die Präparation verblieb über 4 Stunden unter einem Okklusivverband mit einer Polyurethanfolie. Die Therapiedauer betrug 20 Tage. Eine Evaluation erfolgte zum Ende der Therapie, zu Tag 30, 80 und 180 nach Therapieende. Als vollständiges klinisches Ansprechen wurde die vollständige Reepithelialisierung gewertet. Zu Tag 50 zeigten 86% der Patienten unter WR279,396 – Therapie eine komplette Reepithelialisierung im Vergleich zu 64% in der Placebogruppe. Zu Tag 100 lag das Ansprechen bei 94% vs. 71%. Diese neue topische Formulierung war damit dem Placebo statistisch signifikant überlegen (p= 0.005).

Eine Metaanalyse von 14 randomisierten, kontrollierten Studien [233] mit insgesamt 1221 Patienten kommt zu der Schlußfolgerung, daß die topische Anwendung von Paromomycin dem pIA in der Therapie der OWCL ebenbürtig ist.

In der Therapie der NWCL zeigte sich die topische Paromomycintherapie dem parenteralem Antimon dagegen unterlegen. Die topische Therapie mit Paromomycin wird auf dieser Grundlage als eine Therapieoption für die CL der Alten Welt bewertet. Der Zusatz von MBCL hat einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit der Lokalthherapie mit Paromomycin, die Kombination mit Harnstoff war in mehreren Studien unterlegen.

Die topische Therapie mit Paromomycin 15% plus Methylbenzethoniumchlorid 12% in neutraler Salbengrundlage ist eine Therapieoption für unkomplizierte Hautläsionen verursacht durch *L. major* (OWCL). Für die topische Therapie von Läsionen durch *L. tropica* liegen keine überzeugenden Daten vor.

Topisches Paromomycin zeigte Wirksamkeit nur bei *L. mexicana* [79-81, 90], für die anderen NWCL stellt es keine akzeptable Therapieoption dar.

Die Formulierung des Wirkstoffes mit Hilfsstoffen hat Einfluß auf die Wirksamkeit.

Das kommerzielle Fertigarzneimittel (Leshcutan®, Teva) enthält Paromomycin/MBCL in der empfohlene Zusammensetzung ist aber unter Umständen nur schwer beschaffbar. Häufig wird man daher auf die lokale Anfertigung nach Rezept zurückgreifen müssen.

Für die Paromomycin Creme in 10% Urea konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

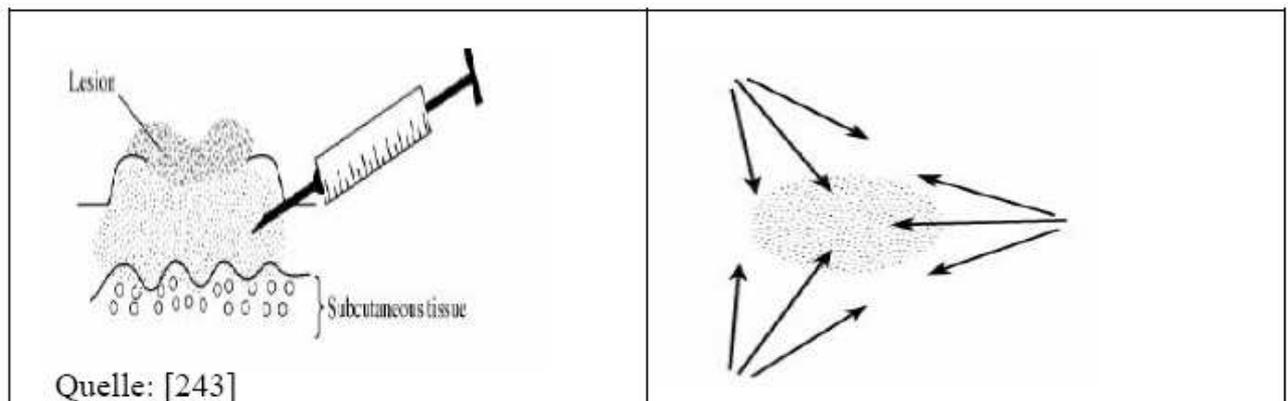
4.3.2. Periläsionales Antimon (pIA)

Substanz

Natriumstibogluconat (Pentostam®, enthält 100 mg SbV/ml) und Meglumin-Antimonat (Glucantime® enthält 82 mg SbV/ml).

Route

Neben der systemischen Applikation können Antimone auch zur Lokalbehandlung durch periläsionale Applikation (in der Literatur meist fälschlich als „intralesional“ bezeichnet) eingesetzt werden (siehe auch Kapitel 4.2.1.). Neben der richtigen Indikationsstellung ist die Technik der Applikation für den Therapieerfolg entscheidend [6, 242-243]. Injektionen ausschließlich in den Ulkusgrund führen zu keiner Abheilung.



Dosierung

Die WHO empfiehlt 1-3ml 2-3mal im Abstand von 1-2 Tagen zu applizieren [6]. Mit einer dünnen 27-60 G Nadel werden 0.1 ml pro cm² um und unter die Läsion gespritzt, bis sie komplett gebleicht erscheint [244].

Eine Vielzahl von Dosierungsschemata, verschiedenen bzgl. Anzahl und Intervall der Injektionen sind publiziert:

Dosierung	Wirksamkeit	Quelle
Täglich für 3 Tage	67%	[164]
alle 2 Tage insgesamt oder bis zu 3 Injektionen	97%	[164]
alle 2 Tage insgesamt oder bis zu 5 Injektionen	44%	[245]
	85%	[246]
	75%	[247]
alle 2 Tage insgesamt oder bis zu 24 Injektionen	72%	[248]
2 mal pro Woche 12-16 Injektionen	72%	[67]

Dosierung	Wirksamkeit	Quelle
3-mal jeden 2. Tag pro Monat für 2 Monate (6 Inj.)	99%	[249]
Wöchentlich 1 bis 3 Injektionen	95%	[250]
Wöchentlich 3 Injektionen	91%	[164]
Wöchentlich 5 Injektionen	75,3%	[60]
Wöchentlich 6 Injektionen	25,6%	[251]
Wöchentlich 6-8 Injektionen	75%	[252]
Wöchentlich 8 Injektionen,	92%	[253]
Wöchentlich 10 Injektionen	94%	[254]
Wöchentlich 12 Injektionen	60%	[236]
Wöchentlich bis 20 Injektionen	97%	[255]
Alle 2 Wochen bis zu 3 Injektionen	50%/56%	[256]/[257]
Alle 2 Wochen bis zu 8 Injektionen	86%	[253]
Alle 2-3 Wochen 1 bis 6 Injektionen	91%	[258]

Tallab [164] verglich jeweils insgesamt 3 Injektionen bei täglicher, zweitägiger und wöchentlicher Gabe und fand das Schema mit Injektion jeden zweiten Tag am effektivsten.

In einer neueren retrospektiven Studie aus Israel [258] wurde zusammenfassend festgestellt, dass eine bessere Heilung tendenziell bei wöchentlich bis 2wöchentlichen Injektionen besteht [164, 253, 259] im Vergleich zu täglichen Behandlungen [164].

Resistenzen

siehe 4.2.1.

UAW

Injektionsbedingte Schmerzen, bei insgesamt 7/180 Patienten, reversible Hypo-/Hyperpigmentation [107], weniger bei hellhäutigen Menschen. In einer Untersuchung in Tunesien [114] traten bei 280 Behandelten bei 5% der Fälle UWAs auf, wobei Lokalinfektionen (n=4) und die sporotrichoide Aussaat (n=5) die Mehrzahl der Probleme darstellten.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit, Läsionen an schwer zugänglichen Körperstellen z.B. Ohrknorpel oder Augenlid.

Überwachung unter laufender Therapie

Keine Besonderheiten

Speziesspezifische Wirksamkeit

Die Mehrzahl der Studien wurde in der Alten Welt in *L. major* und *L. tropica*-Endemiegebieten durchgeführt. Eine Speziesdifferenzierung wurde nur selten durchgeführt [60, 249, 260]. Im einzigen RCT zur Anwendung von pIA wurde Thermo-therapie mit intramuskulärer und periläsionaler Antimongabe bei *L. tropica*-Infektionen verglichen [60]. Die pIA-Gabe schnitt mit einer 75%iger Heilungsrate am besten ab.

Alkhawajah [259] zeigt bei *L. major* in Saudi-Arabien, daß die periläsionale Gabe von 0.2-0.8ml/Läsion jeden zweiten Tag für 30 Tage die gleiche Wirksamkeit hatte wie die niedrig-dosierte intramuskuläre Applikation (15mg/kg KG/Tag an 12 Tagen in 2 Wochen).

Andere Untersucher finden bei *L. major/L. tropica* und der alleinigen pIA-Gabe schlechtere Ergebnisse [245, 257] als in der Kombination mit einer Kryotherapie. In den Vergleichsgruppen mit pIA wurden max. 5 Behandlungen in 6 Wochen durchgeführt, wohin gegen bei Alkhawajah [259] insgesamt 16 pl-Injektionen jeden 2. Tag über 30 Tage bzw. bei Faghihi [236] 1x pro Woche bis 3 Monate (max. 12 Injektionen) erfolgten.

In einer großen Studie in der Türkei wurden bis zur Abheilung durchschnittlich 11 Injektionen, aber in Einzelfällen bis zu 20 benötigt [255]. Minodier [52] schließt daraus, daß die Wirksamkeit bei *L.*

tropica, vorherrschender Parasit in diesem Endemiegebiet, schlechter zu sein scheint als bei *L. major*, was aber den Untersuchungen in Afghanistan [60] widerspricht.

In Indien [249] konnte eine gute Wirksamkeit auch bei *L. donovani* und *L. tropica* nachgewiesen werden. Nahezu alle Patienten konnten mit 6 Injektionen in 2 Monaten erfolgreich behandelt werden.

NWCL

In den Endemiegebieten der NWCL wurden Therapiestudien in Manaus (*L. guyanensis*) und Rio de Janeiro (*L. braziliensis*) mit guten Ergebnissen durchgeführt [254, 260].

Eine Kombination von plA mit Kryotherapie verbessert die Heilungsrate im Vergleich zu KT alleine oder periläsionalem Antimon alleine [244-245, 252, 256-257], siehe auch 4.3.4).

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Saudi-Arabien/1997	80	<i>L. major</i> (epid.)	36 Pat/66 Läsionen: 0.2-0.8ml/Läsion jeden 2 Tag für 30 d - <u>16 Behandl.</u> vs. 31 Pat/68 Läsionen: Antimon i.m. 15mg/kg KG/d 6 d/Wo für 2 Wo (max. 850mg/Kg)	48/66 (73%) 10/66 (15%) Besserung vs. 46/68 (68%) 11/66 (16%) Besserung nach 30 Tagen	bis zu 3 einfache Läsionen, nicht im Gesicht Infiltration von allen Seiten bis zur Bleichung. 10mm/22G Nadel Keine Narben, Hyperpigmentierung	[259]
Iran/2003	180	<i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA (Glucantime) 14tägig für 6 Wo (oder bis Abheilung) + KT 14tägig bis Abheilung (max. 9 Wochen) vs. plA (Pentostam) 14tägig für 6 Wo (oder bis Abheilung) + KT 14tägig bis Abheilung (max. 9 Wochen) vs. plA (Glucantime) alleine 14tägig 4 Wochen bis Heilung (oder max. 6 Wochen) <u>max. 3 Behandl.</u>	89,5% vs. 92,3% vs. 50%	Injektion mit 0.5-2.0ml Antimon (MA oder SS) bis 1mm weißer Ring um Läsion 6 Monate follow up Bei insgesamt 7/180 Patienten Hypo/Hyperpigmentation	[235]
Iran/2004	400	k. A. <i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA + KT 14tägig 4 Wochen bis Heilung (max. 6 Wochen) vs. KT 14tägig alleine vs. plA 14tägig alleine <u>max. 3 Behandl.</u>	90.9% vs. 57,15% vs. 55,63%	6 Mo follow up	[257]
VAE/1990	44	k. A. <i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA (2tägig 10 Tage) + KT (2wöchentl. 3mal) vs. KT (2wöchentl. 3mal alleine) vs. plA (2tägig für 10 Tage) alleine, 5 Behandl.	100% vs. 68% vs. 44%		[245]
Iran/2002	96	<i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	15% Paromomycin plus 10% Urea in Eucerin 2x tägl. 1mm dick für 45 d – 3 Mo vs. 1.5g/5ml Antimon (MA) 0.2-0.8ml 1x pro Woche bis 3 Monate (max. 12 Behandl.)	27% vs. 60.4% nach 3 Monaten	12 Mo follow up	[236]

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Saudi-Arabien/1993	710	<i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA 100mg/ml, 0.5-1ml, jeden 2 Tag für 48 Tage (max. 24 Behandlungen) unkontrolliert	756/1050 Läsionen geheilt (72%), 23,9% Verbesserung nach 1Monat 43 verschlechtert	Sekundärinfektion mit Rifampicin 600mg/d für 5 Tage oder lokale Antibiose oder Ketoconazol therapiert 3 Monate follow up	[248]
Brasilien/Manaus/1990	64	<i>L. guyanensis</i> (<i>L. braz.</i> , <i>L. amazonensis</i>)	plA 0.1-10ml, wöchentl. bis 10-15tägig bis zur Abheilung, 3-10 Injektionen maximal unkontrolliert	60/64 geheilt, 3 verloren/ 1 abgebrochen	Bis zu 7 Läsionen wurden behandelt, Lokalanästhesie mit Lidocain	[254]
Türkei/2000	97	<i>L. tropica</i> (epid.)	KT bis zu 2mal (monatlich) für 2 Monate vs. plA 100mg/ml 0.5- 2ml, 2tägig, 10 Behandlungen	73% geheilt vs. 85% nach 3 Mo	Infiltration von allen Seiten bis zur Bleichung	[246]
Pakistan/1999	104 49/47	<i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA 1-2ml (425mg/5ml) wöchentl. vs. 14tägig bis Abheilung oder bis zu max. 8 Wo	102/111 = 92% vs. 89/104 = 86%	Infiltration von allen Seiten bis zur Bleichung 2 Monate follow up	[253]
Ägypten/ 2000	8	k.A.	plA 2ml/Läsion (100mg/ml) alle 2 Tage für 20 Tage (10 Behandlungen)	6 geheilt nach max. 8 Behandl. (75%) 2 Versager	2 Monate follow up 4 Abbrüche wg Schmerzen	[247]
Brasilien/Rio de Jan./1997	74	<i>L. braziliensis</i>	plA 1-2ml (425mg/5ml), ½ -6 Ampullen 1-2 mal in 14tägigem Abstand	59/74 (80%) nach 12 Wochen 12/74 (16,2%) Versager 3/72 Verloren	47/59 eine Injektion, 12/59 2 Injektionen Lokalanästhesie mit Xylocain 56/59 10 Jahre follow up, keine MCL. stammspez. Antimonempfindlichkeit bzw. fehlende Tendenz zur Metastasierung?	[260]
Afghanistan/2005	401	<i>L. tropica</i>	Thermotherapie vs. plA 2-5ml alle 5-7 d 5mal vs. Antimon i.m. 20mg/Kg KG für 21 d	75/108 = 69.4% vs. 70/93 = 75,3 % vs. 26/58 = 44.8%	Einziges RCT	[60]
Iran/2001	96	<i>L. major</i>	Ketoconazol 600mg/d (10mg/kg KG Kinder) für 30 d vs. plA 6-8 mal 2mal pro Woche	89% vs. 72%	6 Mo follow up	[67]
Indien/2005	161	<i>L. donovani</i> <i>L. tropica</i>	plA 1-5ml (100mg/ml) 2tägig 3x pro Monat bis Heilung (Ende 2 Monat)	160/161	Parasitendiff. mit PCR	[249]
Irak/1988	60	k. A.	plA alle 8 d 1-3mal	123/130 Läsionen (94.6%)	Nur abstract	[67]

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Saudi Arabien/1996	96 (21/ 39/ 69)	k. A. <i>L. major</i> und <i>L. tropica</i> (epid.)	plA täglich 3-mal vs. plA 2tägig 3-mal vs. plA wöchentl. 3 mal jeweils 100mg/ml bis zur Bleichung (0.3-7ml) Versager: 2-10 weitere Injektionen wöchentl	67% vs. 97% vs. 91% 128/129 Läsionen geheilt	6 Monate follow up 86% eine Läsion	[164]
Türkei/2004	540	<i>L. tropica</i> (epid.)	plA 0.2-1ml (85mg/ml) wöchentl. bis Heilung oder max. 20 Wo	525/540 = 97.2% nach 20 Wochen 3.9% Rückfälle nach 1 Jahr	81% Einzelläsion, 0,3 - 15 cm, 1-72 Mo alt, 10mm/22G Nadel 12 Mo follow up	[255]
Iran/2009	79 (40/ 39)	<i>L. tropica</i>	plA 0.5-2ml vs. KT wöchentl. für 6 Wochen	10/39 = 25,6% vs. 31/40 = 77,5 %	6 Mo follow up	[251]
Israel/2009	33/21	<i>L. major</i>	plA bis 0.5ml (50mg) alle 2-3 Wo bis zu 6 Behandlungen (1-6) vs. Antimon i.v.20mg/Kg für 10-21 Tage	30/33 = 91% vs. 18/21 = 86%	3 Mo follow up	[258]

Zusammenfassend kann in der Alten Welt eine gute Wirksamkeit bei einfachen Läsionen durch *L. major*, *L. tropica* und auch *L. donovani* [249] belegt werden.

RCT Evidenz wurde für die Überlegenheit der plA bei *L. tropica* gegenüber der intramuskulären Applikation von Antimonen gezeigt [58].

In vielen Endemiegebieten der Alten Welt ist die plA-Gabe ein etabliertes, kostengünstiges und nebenwirkungsarmes Verfahren. Die Verbindung mit einer Kryotherapie erhöhte die Heilungsrate.

In der Neuen Welt wurde die plA bei *L. guyanensis* und *L. braziliensis* mit gutem Erfolg eingesetzt. Ist die Möglichkeit einer langen Nachbeobachtungszeit und/oder das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine systemische Therapie gegeben, kann plA eine Option bei Infektionen aus dem Einzugsgebiet der durchgeführten Studien Manaus [254] und Rio de Janeiro [39] sein.

4.3.3. Thermotherapie

Wärme wird seit Jahrzehnten zur Therapie der CL eingesetzt. Dies geschieht durch den Einsatz von Radiowellen [82, 261], Infrarotlicht [262], Ultraschall [263], Laser [264] oder heißem Wasser [265]. *In vitro*-Studien zeigen die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Hitze [266-267], wobei auch speziesspezifische Unterschiede festgestellt wurden (z.B. *L. tropica* empfindlicher als *L. donovani* [266], *L. mexicana* empfindlicher als *L. tropica* [266]). Die lokale Überwärmung der Hautläsionen führt zur direkten oder indirekten Schädigung der Parasiten. Ein grundsätzliches Problem ist die Kontrolle und Standardisierung der applizierten Temperatur. Dies wurde nach der Entwicklung einer ersten thermochirurgischen Apparatur [82, 261] wesentlich einfacher und ist in letzter Zeit durch Weiterentwicklung der Temperaturmessung und -Kontrolle verbessert worden [268]. Radiowellen haben den Vorteil, daß sie lediglich bis zu einer Tiefe von 4mm eindringen und damit die tieferen Hautschichten nicht zerstören [261]. Versuche mit Gleichstrom [269] zeigten ebenfalls positive Effekte.

In den USA ist eine thermochirurgische Apparatur von der FDA zur Therapie der CL zugelassen (<http://www.thermosurgery.com/conditions/cl.htm>).

Dosierung

Siehe Publikationen zu den verschiedenen Verfahren

Route

Topisch

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Sekundärinfektionen (27%), Narbenbildung, Blasenbildung (86%), lokale Entzündung, Hypopigmentierung (7%), Keloidbildung.

Kontraindikationen

Keine spezifischen

Überwachung unter laufender Therapie

Ggf. Lokalanästhesie

Speziesspezifische Wirksamkeit**NWCL**

In einer neuen Untersuchung in Kolumbien während eines lokalen Ausbruches (*L. guyanensis*/5% *L. panamensis*) testete Vega [95] den Thermomed® 1.8 LCFRF Generator (www.thermosurgery.com) gegen intramuskuläres Antimon. Die geringe Patientenzahl beim 100-Tage follow up beeinträchtigte die Aussagekraft. Die Wirksamkeit PP war 100% unter der Thermotherapie im Vergleich zu 78% bei Antimongabe. ITT war allerdings nur 38% versus 42% respektive. Zumindest die Gleichwertigkeit der Intervention kann festgestellt werden.

Eine weitere größere Studie steht vor dem Abschluß (Efficacy and Safety of Miltefosine or Thermotherapy for Cutaneous Leishmaniasis in Colombia NCT00471705).

Lobo [268] zeigte, daß lokale Hitze von 50 Grad, für 30 Sekunden mit einem gabelähnlichen thermochirurgischen Gerät appliziert, eine generalisierte Zytokinantwort auslöst, die zur Abheilung der behandelten und auch der unbehandelten *L. braziliensis*-Läsionen führte. Dieses Abheilverhalten entsprach der Reaktion in der Kontrollgruppe, die mit Glucantime behandelt wurde und vergleichbare Heilungsraten aufwies (75% vs. 90%). Daneben wurden 7 glucantimeresistente sowie Patienten mit Kontraindikationen gegen Antimone (Schwangerschaft, Allergie) erfolgreich mit Thermotherapie therapiert. Eine 10jährige Beobachtungsstudie ist initiiert, um die MCL-Entwicklung nach Thermobehandlung zu eruieren.

Navin [261] untersuchten die Thermotherapie mittels Radiowellen randomisiert gegen Antimone und Placebo in Guatemala an 66 Patienten mit *L. braziliensis*- (N=40) und *L. mexicana*- (N=13) Infektionen. 13 Wochen nach Ende der Behandlung waren je 73% der durch Hitze und Antimon behandelten sowie 27% der Placebogruppe abgeheilt. In der Untergruppe mit *L. braziliensis* Infektion heilten 79% durch Antimone und 64% durch Thermotherapie ab. Nach 1 Jahr waren 97% der Thermotherapiegruppe und 95% der Antimongruppe geheilt. In der Placebo-Untergruppe mit *L. mexicana*-Infektionen waren 71% nach 6 Wochen ohne Behandlung (jedoch mit Antibiose und LA mit Lidocain) geheilt. Die Dosierung in der Antimongruppe lag unter der empfohlenen.

In Mexiko [82] wurde die Thermotherapie sehr erfolgreich bei *L. mexicana*-Infektionen eingesetzt 191 von 201 Patienten (90 %) waren nach bis zu 2 Behandlungen nach 8 Wochen geheilt. Besonders der systemisch schwierig zu behandelnde Befall des Ohrknorpels (Chiclero´ Ulcer) war mit dieser Therapieform schnell abgeheilt.

OWCL

In einer Untersuchung durch Aram [263] heilten nach Thermotherapie mittels Ultraschall bei 78.5% der Patienten die Läsionen zwischen der 5. und 10. Woche ab.

Junaid [262] konnte im Irak bei 178 Patienten zeigen, daß Infrarotbestrahlung bei 55 Grad für 5 Minuten 1-3 mal appliziert alle Läsionen zur Abheilung bringt. Er berichtet darüber hinaus, dass nicht nur die behandelten, sondern auch die unbehandelten Läsionen abheilen. Beide Studien hatte keine Kontrollgruppe und kein Langzeit-Follow up.

In einer großen (RCT) Studie in Afghanistan mit der Thermomed®-Apparatur konnte bei 75 von 108 Patienten (70%) mit *L. tropica*-Infektionen durch eine einmalige Behandlung nach 100 Tagen eine komplette Remission erzielt werden [60]. Die Heilungsrate und die Narbenbildung waren mit der durch periläsionales Antimon (75%) vergleichbar, die Zeit bis zur Abheilung jedoch signifikant kürzer. Limitationen in dieser Studie waren die Unterdosierung in der Kontrollgruppe mit

intramuskulärem Antimon, die Begrenzung auf die Therapie kleiner Läsionen, die fehlende Placebogruppe und die Langzeit-Follow-up Kontrolle [270].

Sadeghian et al [61] verglich im Iran randomisiert und mit alleiniger plA-Therapie kontrolliert die Thermobehandlung (30 sec. wöchentlich für 4 Wochen) mit einem weiteren thermochirurgischen Gerät (Surgitron® Ellman Int.). Nach 6 Monaten waren 80.7% im Gegensatz zu 57 % in der plA-Kontrollgruppe geheilt. Die Heilungsrate war bzgl Patientenzahl und Zahl der Läsionen signifikant besser unter Thermobehandlung.

In einem neuen RCT bei rückkehrenden Soldaten mit nachgewiesener *L. major*-Infektion [59] wurde Antimon i.v. (20mg/kg KG/d für 10d) gegen Thermomed® getestet. Die Thermotherapie war von der Wirksamkeit dem Antimon gleichwertig bei weniger systemischen Nebenwirkungen.

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Kolumbien/2009	107	<i>L. guyanensis</i> (95%)/ <i>L. panamensis</i> (5%)	Thermotherapie mit Thermomed® 1.8 LCFRF Generator vs. Antimon 20mg/kg i.m. 20 d	18/47 = 38% ITT (PP 100%) vs. 25/60 = 42% ITT (PP 78%)	1-4 Läsionen, keine Vorbehandl., keine komplexen Läsionen, nicht verblindet, 3 Monate follow up	[95]
Israel/1987	18	<i>L. major</i>	Lokale Hitze 42 Grad mit Ultraschall 2-3 Min, 2-3mal pro Woche, 10-15 mal insgesamt	13/18 = 78.5% nach 10 Wo	Thermosondenkontrolle, 1% Lidocain zur LA	[263]
Irak/1986	178	<i>L. major</i> / <i>L. tropica</i>	Infrarot 55 Grad für 5 Min 162 Pat. 1x 15 Pat. 2x nach 3 Wo 1 Pat. 3x nachbehandelt	162/178 = 91% nach 3 Wo 100% nach 6 Wochen	Randabdeckung mit Asbestring 0.5-1cm um die Läsion	[262]
USA/Sudan/1992	1	<i>L. tropica</i>	Radiofrequenz-Hitzegenerator 50 Grad für 30 sec mehrmals, 1 Sitzung Thermomed	6 Wochen nahezu komplett alle Läsionen granuliert, nach 6 Monaten geheilt	10 exudative rote Knoten und Plaques	[271]
Brasilien/2006	37	<i>L. braziliensis</i>	Thermomed® 50 Grad für 30 sec mehrfach von verschiedenen Richtungen, 4-5 Min vs. Antimon 20mg/kg/d i.v. 20 d	12/16 = 75% 18/20 = 90% 1 Ausschluß nach 4 Wochen	Alle Thermotherapiepatienten wurden zur Sicherheit mit Antimon nachbehandelt, RCT	[268]
Guatemala/1990	66	<i>L. braziliensis</i> (40) <i>L. mexicana</i> (13)	Thermomed® 50 Grad für 30 sec, alle 7 Tage 3x vs. Antimon 850mg/d für 15 d vs. Placebo	97% vs. 95% nach 1 Jahr vs. 71% der Placebo (<i>L. mexicana</i>) nach 6 Wochen o. Th. abgeheilt	Antibiotische Abdeckung mit Penicillin/Erythromycin vor Thermotherapie LA mit 1% Lidocain + Adrenalin, keine MCL-Entwicklung bis 1 Jahr, RCT	[261]
USA/Dom Rep/1994	3	<i>DCL</i>	Wasserbad bei 39-41 Grad, mindestens 20 Stunden über mehrere Tage verteilt, max. 100 h	1 geheilt 33 Mo 2 geheilt 24 Mo, 1 Rückfall 36 Mo	6-13 Jahre bestehende Läsionen, 36 Monate follow up	[265]

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Bemerkung	Q
Afghanistan/ 2005	401	<i>L. tropica</i>	Thermomed® vs. pIA 2-5ml alle 5-7 d 5mal vs. Antimon i.m. 20mg/Kg KG für 21 d	75/108 = 69.4% vs. 70/93 = 75,3 % vs. 26/58 = 44.8%	RCT	[60]
Iran/2007	117	<i>L. tropica</i> (epid.)	Surgitron® 50 Grad für 30 sec, wöchentl. für 4 Wo vs. pIA 0.1-4ml, wöchentl. für 4 Wo	46/57 = 80.7 % vs. 34/60 = 56.7 %	RCT Heilung mit Thermotherapie schneller 6 Monate follow up	[61]
Irak/1998	54	<i>L. tropica</i> / <i>L. major</i> (epid.)	Gleichstrom 5-15mA, 40 V 10 Min. wöchentlich 146 Läsionen behandelt, 21 unbehandelt vs. pIA wöchentl	97/146 = 67% nach 2 Behandlung 135/146 = 93% nach 4 Behandl. vs. 32/36 Läsionen = 89%		[269]
Mexiko/199 7	201	<i>L. mexicana</i>	LCF-RF Thermosurgery® Technologies Inc. 50 Grad 30 sec, mehrfach, 1-2-mal (11 Patienten 2 Behandl.)	191/201 = 90 % nach 8 Wochen	LA mit 1% Lidocain Knorpelbefall gut abgeheilt, Versager entwickelten meist DCL	[82]
Washington/ Irak/ Kuwait 2010	27/2 7	<i>L. major</i>	Thermomed® vs. Antimon i.v. (20mg/d/KG f. 10d)	48% vs 54%		[59]

Zusammenfassende Bewertung: Die Thermotherapie hat bei allen bisher behandelten Leishmaniasis-Infektionen sowohl in der Alten als auch in der Neuen Welt eine gute Wirkung gezeigt.

RCT Evidenz wurde für die Überlegenheit über i.m. Antimon bei *L. tropica*, nicht jedoch über pIA gezeigt [58].

Durch die neue Gerätegeneration, die sowohl eine Temperaturkontrolle als auch die Abgabe einer standardisierten Wärmemenge erlaubt, ist dieses einfach anzuwendende Verfahren besonders in Ausbruchssituationen ein geeignetes Therapeutikum.

Langzeitbeobachtungen bzgl. der MCL-Entwicklung bei NWCL bleiben abzuwarten.

4.3.4. Kryotherapie (KT, flüssiger Stickstoff)

Leishmanien sind temperaturempfindlich, dies ist besonders für *L. tropica*, *L. aethiops* und *L. braziliensis* [257] nachgewiesen. KT ist in der Hand des Geübten bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen ein bewährtes Verfahren.

Dosierung und Route

Unterschiedliche Methoden werden beschrieben, häufig jedoch das Auftragen von flüssigem Stickstoff mit einem Baumwollstäbchen 10-25 Sekunden, bis die Läsion und 1-2mm der Umgebung gefroren erscheinen [257] mit einer einmaligen Wiederholung nach dem Auftauen [244, 272]. In anderen Publikationen wird eine Auftragungsdauer von 30-120 Sekunden über 2-3mm der Umgebung [273] oder 2 mal 10-30 Sekunden beschrieben.

In einer neueren Studie [251] bei Kindern wurde die Dauer der einzelnen KT-Applikation halbiert, ohne einen Wirksamkeitsverlust zu beobachten.

Die Wiederholung der Therapie variierte von wöchentlich für 3 Wochen [274-275], 14tägig für 4 bis 6 Wochen [256-257] sowie Weiterbehandlung bis zur kompletten Heilung [257].

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Schmerzen bei 5% der Patienten [257], Hypopigmentierung (15%-53,6%) und Hyperpigmentierung (12%-32%) [257, 272, 274]. Blutig-seröse Blasenbildung nach 5-10 Stunden [273], Ödembildung. Narbenbildung bei 3% [274]. In einer anderen Publikation Erythem und Ödem mit konsekutiver Blasenbildung bei allen Patienten, Hypopigmentierungen (5.5%) bzw. Hyperpigmentierung (19.4%) mit kompletter Normalisierung nach 1 Jahr [251]. Auch noch nach 3 Jahren bestehenden diskrete Hyperpigmentierungen (43,6%) und Hypopigmentierungen (12,2%) [272].

Speziesspezifische Wirksamkeit

Die Studien zur KT wurden nahezu ausschließlich bei der OWCL durchgeführt. KT ist bei *L. tropica* und *L. major* effektiv in Verbindung mit periläsionalem Antimon [256-257, 272] Die Kombination der Verfahren verbessert die Heilungsrate im Vergleich zu KT allein oder periläsionalem Antimon allein signifikant [244-245, 252, 256-257].

Die Schnelligkeit des Ansprechens auf die KT hängt von Lokalisation und Größe der Läsionen nicht jedoch von der Krankheitsdauer vor Therapiebeginn ab [272]. Unsachgemäße Anwendung und falsche Patientenauswahl führt zu Therapieversagern [252].

Land/Jahr	n	Erreger	Intervention/Kontrolle	Wirksamkeit	Q
Iran/2004 (Asilian)	400	<i>L. major</i>	plA + KT 14tägig 4 Wochen bis Heilung (max. 6 Wochen) vs. KT 14tägig alleine vs. plA 14tägig alleine	90,9% vs. 57,15% vs. 55,63%	[257]
Iran/2003	180	<i>L. major</i>	plA (Glucantime) 14tägig für 6 Wo (oder Abheilung) + KT 14tägig bis Abheilung (max. 9 Wochen) vs. plA (Pentostam) 14tägig für 6 Wo (oder Abheilung) + KT 14tägig bis Abheilung (max. 9 Wochen) vs. plA (Glucantime) alleine 14tägig 4 Wochen bis Heilung (max. 6 Wochen)	89,5% vs. 92,3% vs. 50%	[256]
Israel/1986	14	k.A.	KT alleine 1-2x wöchentl. für 1-2 Wochen	100%	[273]
Iran/2006 (Salmanpour)	60	k.A.	plA vs. KT vs. plA + KT wöchentlich für 6-8 Wochen	15/20 (75%) vs. 14/20 (67,8%) vs. 18/20 (89%)	[252]
VAE/1990	44	k.A.	plA (2tägig 10 Tage) + KT (2wöchentl. 3mal) vs. KT (2wöchentl. 3mal alleine vs. plA (2tägig 10 Tage) alleine	100% vs. 68% vs. 44%	[245]
Griechenland/2005	17	k.A.	KT alleine (1-3mal)	100%	[275]
Iran/2009	80	<i>L. tropica</i>	plA (Glucantime) vs. KT wöchentl bis 6 Wochen	25,6% vs. 77,5 %	[251]
Türkei/2000	97	k.A.	KT bis zu 2mal (monatlich) vs. plA 10mal 2tägig	73% vs. 85%	[246]
Jordanien/1997	468	<i>L. tropica</i> / <i>L. major</i>	KT wöchentlich bis zu 3mal vs. Antimon i.m. 10mg/Kg KG/d für 2 Wochen vs. Sulfonamid 2 x 2 Tabl. für 2 Wochen	73% vs. k.A.	[274]
Jordanien/2008	120	<i>L. major</i> 57 % < 1cm 34% 1-2cm 9% >2cm	KT 2x 10-15 sec wöchentlich für 1-7 Wochen	11,5% n. 1 Wo 62,4% n. 3 Wo 84% nach 4 Wo 100% nach 7 Wo	[272]

Zusammenfassende Bewertung: Bei der OWCL ist die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff bei unkomplizierten Läsionen (bis 2cm) ein probates Therapieverfahren. Die Verbindung mit periläsionalem Antimon erhöht die Heilungsrate.

Die Methode ist in der Hand des Geübten einfach, preiswert, benötigt wenig Material, keine Lokalanästhesie, hat keine schweren UAW und liefert kosmetisch gute Ergebnisse [251, 275].

Besonders für Kinder scheint die KT geeignet [251].

Bei fehlerhafter Anwendung hinterlässt sie jedoch auch entstellende Narben und eignet sich dadurch nur bedingt für Läsionen im Gesicht oder an den Händen.

4.2.5. Photodynamische Therapie

Substanz/Verfahren

Bei der photodynamischen Therapie werden Gewebe oder Zellen durch einen extern aufgetragenen Stoff (Delta-Aminolävulinsäure, ALA) lichtsensibel gemacht, anschließend mit Licht definierter Wellenlänge im Bereich des Absorptionsspektrums des Sensibilisators bestrahlt, und über zytotoxische Reaktionen (meist über Singulett Sauerstoff) zerstört. Als frühe Effekte nach PDT entstehen Veränderungen an den Membranen von Zellen und Organellen. Die reaktiven Sauerstoffprodukte permeabilisieren in Eukaryonten und damit auch in Parasiten unter anderem die innere Mitochondrienmembran, in der Folge wird u.a. Cytochrom C freigesetzt welches die Caspase Kaskade aktiviert. Insgesamt kommt es dadurch sowie durch Störung der Membran- und Transportfunktionen zu Apoptose oder Nekrosen [153]. Wenn nur die Fluoreszenz des Lichtsensibilisators genutzt wird (Bestrahlung mit Woodlicht), so lassen sich die Areale kenntlich machen, in denen Protoporphyrin IX angereichert wird. Einige der Untersuchungen haben ergeben, dass dies in den infizierten Hautarealen geschieht [276-278].

Dosierung

Vor Behandlung Entfernung von Keratosen so weit dies mit einer Kompresse oder mit behutsamer Kürretage möglich ist. Dadurch wird Penetration des Sensibilisators und des Lichtes erhöht. 5-ALA 10% in Salbe, dünn aufgetragen mit 5mm Sicherheitsabstand; dann für 4h (lichtgeschützt), dann ggfs Bestätigung der Anreicherung von ALA mittels Woodlicht, dann Bestrahlung mit Rotlicht (633nm oder Breitband-Rotlicht 570-670nm) mit 100J/cm².

Gemäß den beiden Studien mit mehr Fallzahlen reichen 1-4 Sitzungen aus. Daher könnte man das Vorgehen von Enk [277] empfehlen die 1 Woche nach jeder Sitzung nach Amastigoten im Abstrich gesucht haben und nur bei deren weiteren Nachweis noch weitere 1-2 PDT Behandlungen vorgenommen haben.

Der Methyl-ester der ALA, i.e. Methyl-amino-oxo-pentanoat (Metvix), 20%ig in einer Creme, ist nur in den Fallbeschreibungen benutzt worden, es gibt aber keinen Grund anzunehmen, dass er anders wirken sollte als 5-ALA. Die Einwirkzeit betrug in den Fallbeschreibungen 3 - 5h (laut Herstellerangaben reichen 3h, bei ALA sollten es 4-6h sein), dann Rotlicht (570-670nm). Analog zu den Studien mit ALA sollten auch hier 1-3 Sitzungen ausreichen. Er ist deutlich teurer als Magistralrezepturen mit 5-ALA, soll aber den Vorteil einer höheren Penetration und selektiveren Anreicherung haben.

Speziesspezifische Wirksamkeit

In nur einer Studie wurde – mittels PCR – *L. major* nachgewiesen [277]. Ansonsten erfolgte keine Kultivierung und Spezifizierung der Leishmanien, nur Nachweis von Donovan-Körperchen in Giemsa oder Erfahrungswerte über die Subspezies im Studiengebiet. Alle Studien fanden an Patienten mit OWCL statt.

Bis September 2009 gab es nur eine placebokontrollierte, randomisierte, einfach verblindete Studie mit guten Ausschlusskriterien, jedoch ohne Bestimmung der Leishmanienspezies [276]. Danach ist eine PDT Behandlung mit ALA mit maximal 4 Sitzungen im Abstand von je einer Woche als eine mögliche Therapie der CL benannt (Evidenzgrad nicht höher als IIc), da ohne

Leishmanienspezifisierung), da sie wirksamer ist als eine Placebobehandlung und tägliches lokale Auftragen einer – allerdings vor Ort angesetzten - Paromomycin Salbe und da sie außerdem – oder damit einhergehend - kosmetisch bessere oder zumindest zufrieden stellende Resultate zu zeitigen scheint. Ein weiterer Vorteil wäre die ausbleibende Resistenzentwicklung gegenüber parasitiziden Substanzen.

Daneben gibt es eine unkontrollierte Fallstudie mit Spezifizierung der Leishmanien, aber ohne ausreichende Ausschlusskriterien [277] sowie 4 Fallberichte (die beiden neuesten: [279-280] Diese zusätzlichen Falldarstellungen sind mit o.g. Ergebnis vereinbar bzw. widersprechen ihm nicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Regelmäßig Brennen und Schmerzen (meist mild), ansonsten Rötung, Juckreiz, Nässen oder Ödeme. Die Schmerzen waren durch Lokalanästhesie gut zu verhindern, in der Behandlung von Hauttumoren haben sich außerdem Paracetamol oder Metamizol bewährt, Aspirin, andere NSAID oder Kortikosteroide sollten vermieden werden, da nicht sicher ist, inwiefern eine Entzündungsreaktion für die Wirksamkeit wichtig ist.

Kontraindikationen

Lichtempfindlichkeit bzw. Photosensibilität (u.a. auch Einnahme photosensibilisierender Medikamente), Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffe der Creme.

Überwachung unter laufender Therapie

Wöchentliche Inspektionen des behandelten Gebietes bis zum Rückgang der Entzündungsreaktion und Untersuchung mittels Abstrichen auf Amastigote bis sie nicht mehr nachgewiesen werden können.

Zusammenfassende Bewertung: Eine PDT Behandlung kann mit ALA mit maximal 4 Sitzungen im Abstand von je einer Woche nur als eine mögliche Therapie dritter Wahl bei CL benannt werden. Bevor die PDT als Therapie der ersten oder zweiten Wahl empfohlen werden kann, ist zumindest eine placebokontrollierte, randomisierte, einfach geblindete Studie erforderlich.

4.2.6. Imiquimod

Substanz

Imiquimod 5% (Aldara® 5% Creme, Fa. 3M Medica)

Imiquimod (synthetisch hergestelltes Imidazoquinolin) ist ein spezifischer Agonist des Toll Rezeptors 7 (TLR-7) und gehört zu der neuen Klasse der Immune Response Modifier (IRM). Es bewirkt nach Bindung an TLR7 eine Induktion von Zytokinen (IFN-alpha, Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha) die vor allem die zelluläre Immunität (Th1) steigern. Dadurch steigert es neben der antiviralen und antitumoralen Immunantwort auch die Abwehr gegenüber Leishmanien. Zugelassen ist es für die topische Behandlung äußerlicher Feigwarzen (Condylomata acuminata) sowie kleiner superfizieller Basaliome und aktinischer Keratosen.

Route

Imiquimod wird als 5-prozentige Creme topisch angewendet.

Dosierung

Imiquimod ist 3mal wöchentlich über 4 Wochen anzuwenden. Dabei darf nur eine dünne Schicht Creme auf die betroffenen Hautareale aufgetragen werden. Nach 6-10 Stunden Einwirkzeit sind verbliebene Reste der Creme abzuwaschen. Nach dem Auftragen von Imiquimod Creme sollten die Hautläsionen nicht mit eng anliegenden Pflastern oder Verbänden abgedeckt werden.

Resistenzen

keine Daten

UAW

Lokal Hautirritationen, Hautatrophie, Schuppenbildung, kutane Infiltration und Induration, Bläschenbildung und Erosionen mit Krustenauflagerungen, Juckreiz, brennende Schmerzen an der Auftragefläche. In der Regel handelt es sich um leichtere Hautreaktionen, die innerhalb von 2 Wochen abklingen.

Systemisch selten Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome und Myalgien.

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einzelnen oder mehreren Inhaltsstoffe (sog. Typ IV Sensibilisierungen) wie Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methylhydroxybenzoat, Propyl- hydroxybenzoat), Xanthan-Gummi.

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht vor. Tierversuche erbrachten keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht. Vor einer Anwendung in der Stillzeit ist abzustellen.

Speziesspezifische Wirksamkeit

Imiquimod als adjuvante Therapie: Bei 40 Patienten mit insgesamt 75 CL-Läsionen in Lima, Peru (*L. braziliensis*, *L. peruviana*), [281] bei denen klinisch eine Resistenz gegenüber 5wertigen Antimonaten bestand, wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung einer systemischen Gabe von Megluminantimoniat (Dosierung 20 mg/kg/d i.m. oder i.v. über 20 Tage) in Verbindung mit einer gleichzeitigen topischen Applikation von Imiquimod 5% Creme mit der Gabe von Megluminantimoniat und topischen Anwendung eines Placebos verglichen. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Dabei entsprach die Galenik der Cremezusammensetzung des Placebos exakt der des Verums „Aldara®“, nur ohne den Wirkstoff Imiquimod. Es zeigte sich, dass bei den Patienten während und nach der Kombinationsbehandlung mit Antimonat/Imiquimod (20 Patienten mit insgesamt 35 Läsionen) die Läsionen signifikant früher und unter geringerer Narbenbildung abheilten als bei der Kontrollgruppe (20 Patienten mit insgesamt 40 Läsionen).

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere in Peru durchgeführte Studie (n= 14) bestätigt, bei der eine 100% Heilungsrate unter der Kombinationsbehandlung (n=7 Patienten) schneller erreicht wurde, als in der Kontrollgruppe. Allerdings wurde diese Heilungsrate mit einer um 50% höheren Imiquimodkonzentration unter Anwendung von Imiquimod Creme 7,5% erzielt [282]

Bei einer weiteren in Peru (*Verbreitungsgebiet L. braziliensis*) durchgeführten Studie (n=80) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil einer Kombinationstherapie mit Antimonat/Imiquimod (Wirkstoffkonzentration 5%) gegenüber Antimonat/Placebo nicht nachgewiesen werden [283].

Eine Studie mit einem ähnlichen Studiendesign, die im Iran [284] in einem *L. tropica* Endemiegebiet durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls keinen Vorteil einer Kombinationstherapie von Megluminantimoniat (20 mg/kg KG/d i.m. über 14 Tage) und Imiquimod 5% (3x wöchentlich über 28 Tage) gegenüber der alleinigen Gabe von Megluminantimoniat

Imiquimod als Monotherapie wurde in einer Studie in Damaskus, Syrien (*L. major*, *L. tropica*, *L. infantum*) bei 12 Patienten im Vergleich mit einem Placebo (4. Pat.) über eine Therapiedauer von insgesamt 8 Wochen eingesetzt [69]. Anfänglich zeigten die Patienten, die mit Imiquimod behandelt wurden, kurzzeitig eine bessere Heilungstendenz, allerdings trat bei allen Patienten nach 4 Wochen Behandlung eine deutliche Verschlechterung des Hautbefundes auf, so dass ein Vorteil der Behandlung mit Imiquimod gegenüber Placebo nicht ersichtlich war. Eine Leishmanien-Speziesbestimmung wurde nicht durchgeführt.

Eine weitere experimentell an Mäusen durchgeführte Studie ergab keinen signifikanten Vorteil einer lokalen Kombinationsbehandlung von Imiquimod 5% mit Paromomycin 15% und Methylbenzethoniumchlorid 12% (Leshcutan®) über 10 Tage gegenüber einer Monotherapie mit

Paromomycin 15% und Methylbenzethoniumchlorid (Leshcutan®). Alle Läsionen waren durch *L. major* hervorgerufen worden [285].

Übersicht klinische Studien Imiquimod

Land	n	Erreger	Dosierung/Kg KG	Wirksamkeit	Q
Peru 2001- 2002	40	<i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i>	Megluminantimoniat 20 mg/kg/d i.m. oder i.v. und Imiquimod Creme 5% (48 h Abstand) über 20 Tage	72 %	[281]
Peru 2000	12	<i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i>	Megluminantimoniat 20 mg/kg/d i.m. oder i.v. und Imiquimod Creme 5% (48 h Abstand) über 20 Tage	90 %	[286]
Peru 2005	14	<i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i>	Megluminantimoniat 20 mg/kg/d i.m. oder i.v. und Imiquimod Creme 7,5% (48 h Abstand) über 20 Tage	100%	[282]
Iran 2004- 2005	11 9	<i>L. tropica</i>	Megluminantimoniat 20 mg/kg/d i.m. und Imiquimod Creme 5% (48 h Abstand) über 20 Tage	28,8%	[284]
Syrien 2001- 2002	16	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. infantum</i>	Imiquimod Creme 5% (48 h Abstand) über 20 Tage	Keine	[69]
Peru 2009	80	<i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i>	Megluminantimoniat 20 mg/kg/d i.m. und Imiquimod Creme 5%	75 %	[283]

Zusammenfassende Bewertung: Imiquimod 5% hat sich ausschließlich in der Kombinationsbehandlung mit Megluminantimoniat zur Behandlung der partiell antimonresistenten CL in der „Neuen Welt“ im Verbreitungsgebiet von *L. braziliensis* und *L. peruviana* bewährt. Imiquimod 5% ist als Monotherapie oder auch als Bestandteil einer lokalen Kombinationsbehandlung mit Paromomycin nach der derzeitigen Studienlage (klinisch und experimentell) zur Behandlung der kutanen Leishmaniasis nicht geeignet. Eine Kombinationsbehandlung von Imiquimod 5% mit Megluminantimoniat in Endemiegebieten von *L. tropica* und *L. braziliensis* ergab keinen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Behandlung mit Megluminantimoniat.

4.4. Weitere Therapieansätze

4.4.1. Rifampicin plus Omeprazol

In einer doppel-blind, randomisierten, placebo- kontrollierten Studie in Indien (*L. tropica*) wurden 25 Patienten mit Rifampicin (2x 600mg/Tag) und Omeprazol (20mg/Tag) für 6 Wochen behandelt, 25 Patienten erhielten Placebo [287]. Sechs Wochen nach Therapiebeginn waren in der Rifampicin-Gruppe 16 (69.7%) Patienten komplett und 3 (13 %) partiell geheilt, 4 (17.9%) zeigten keine Verbesserung. Rifampicin zeigte eine gute Wirksamkeit mit einem hoch signifikanten Unterschied ($p < 0.00025$) im Vergleich zu Placebo.

Kochar [288] evaluierten die Wirksamkeit von Rifampicin in einer Placebo-kontrollierten Studie in Indien (*L. tropica*). Von 50 Patienten erhielten 25 Patienten Rifampicin in einer Dosierung von 2x 600mg/Tag über vier Wochen, 23 Patienten erhielten Placebo. Nach einem Monat Therapiedauer waren in der Rifampicin-Gruppe 17 (73.9%) der Patienten geheilt, 2 (8.6%) hatten eine partielle Heilung, und 4 (17.3%) zeigten keine Verbesserung. In der Placebo-Gruppe zeigte nur 1 (4.3%) Patient eine komplette Heilung, 8 (34.7%) Patienten waren partiell geheilt, und 14 (60.9%) der Patienten zeigten entweder keine Verbesserung oder eine Exazerbation der Läsionen. Rifampicin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit ($p = <0.001$) bezüglich der Heilungsrate gegenüber Placebo. Die Verträglichkeit von Rifampicin und Omeprazol war gut.

4.4.2. GM-CSF

In einer Pilotstudie in Brasilien (*L. braziliensis*) wurden 5 Patienten topisch mit GM-CSF in Kombination mit Antimon behandelt [289]. Alle 5 Patienten waren zuvor erfolglos mit 3 oder mehr Therapiezyklen intravenös mit pentavalentem Antimon (20 mg/kg/Tag für 20 Tage) behandelt worden, und hatten wiederholt Rezidive. GM-CSF (10µg/mL in 0.9% Natriumchloridlösung) wurde auf die Ulzera aufgetragen (ca. 1mL ausreichend für 10cm²) und mit einer Wundkompressen abgedeckt. Dieser Vorgang wurde 3x wöchentlich wiederholt für eine Dauer von 3 Wochen. Zusätzlich wurde erneut ein Standardkurs pentavalentes Antimon i.v. gegeben. Alle 5 Patienten wurden innerhalb von 50-120 Tagen geheilt und waren auch nach einem Jahr rezidivfrei.

Die vorliegende Studie bei therapierefraktären *L. braziliensis*-Infektionen zeigte in Kombination mit pentavalentem Antimon eine gute Wirksamkeit von GM-CSF.

4.4.3. Azithromycin

In einer randomisiert, kontrollierten Studie [290] wurde die Wirksamkeit von Azithromycin im Iran (*L. major*, *L. tropica*) untersucht. Von 49 Patienten erhielten 22 Patienten 500mg Azithromycin täglich über fünf Tage. Dieser Zyklus wurde monatlich wiederholt bis zu maximal vier Monaten. Die Kontrollgruppe erhielt 60 mg/kg Glucantime intramuskulär über 20 Tage. In der Azithromycin-Gruppe hatten 10.3% Patienten eine komplette Heilung, 27.6% waren teilweise geheilt, und 62.1 % hatten keine Verbesserung. Zwei Patienten brachen die Therapie wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit ab. In der Glucantime- Gruppe waren 34.4% der Patienten geheilt, 13.8% teilweise geheilt, und 51.7% hatten keine Verbesserung. Azithromycin zeigte sich als ungenügend wirksam mit signifikanter Unterlegenheit ($p=0.036$) gegenüber der Heilungsrate in der Glucantime-Gruppe, die in dieser Studie vergleichsweise gering war.

In Brasilien [291] wurden 24 Patienten (Dauer <6 Monate, *L. braziliensis*) im Alter von 5-79 Jahren mit 500 mg/Tag Azithromycin für 3, 5 oder 10 Tage, bzw. 1000 mg/Tag für 2 Tage behandelt. Die Patienten wurden monatlich kontrolliert, je nach Bedarf wurden die Therapiezyklen bis zur vollständigen Re-Epithelialisierung wiederholt. Die maximale Therapiedauer war 4 Monate (bei 4 Patienten). Die Anzahl der eingenommenen Tabletten pro Patient bewegte sich zwischen 3 bis maximal 36. Die maximale Behandlungszeit betrug 10 Tage (2-10 Tage). Von 20 Patienten, die am Ende der 4 Monate evaluierbar waren, waren 17 (85%) geheilt, davon 6 Patienten nach 60 Tagen, 7 Patienten nach 90 Tagen, und 4 Patienten nach 120 Tagen. 3 Patienten sprachen nicht an. Anzumerken ist, dass in allen 17 Patienten, die geheilt wurden, bereits in den ersten Therapietagen ein Ansprechen zu beobachten war (bzgl. Hyperämie und Wundsekret), und bei der Untersuchung nach einem Monat bereits eine deutliche Verbesserung zu sehen war (bzgl. Erythem, Induration, Größe der Läsionen). Von den 3 nicht geheilten Patienten, hatten 2 einen negativen Montenegro-Test, was nahe legt, daß in diesen Fällen dem Nicht-Ansprechen auf Azithromycin eine mangelnde zelluläre Immunantwort zugrunde lag. Das frühe klinische Ansprechen bei der Mehrzahl der Patienten ist möglicherweise durch die antibiotische Wirkung der oftmals bakteriell superinfizierten Läsionen zu erklären. Es wurden nach 14-monatigem Follow-up keine Rezidive festgestellt.

Azithromycin zeigte in dieser nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studie eine positive Wirkung bei CL durch *L. braziliensis* in Brasilien.

5. Verfahren der Konsensbildung/Grundlage der Leitlinie

Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische Evidenzrecherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu vielen Fragestellungen gibt keine oder nur wenige gute, kontrollierten Studien. Viele Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar. Viele parasitäre Erkrankungen werden relativ selten in Industrienationen importiert, so daß hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Dies zeigten auch die Auswertungen der *Cochrane Collaboration*. Es ist somit nicht verwunderlich, daß es kaum international Leitlinien gibt.

Die vorliegende Leitlinie gibt die Meinung von Experten innerhalb der DTG, PEG und DDG wieder. Die Metaanalysen der Cochrane Collaboration wurden berücksichtigt. Die Expertenmeinung stützt sich auf Kenntnis der Literatur, Übersichtsarbeiten, persönliche Erfahrung und Empfehlungen anderer Institutionen. Die Literatur wurde anhand der üblichen Datenbanken (Medline) gesichtet.

Das Manuskript wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe mit Experten der Arbeitsgemeinschaft Leishmaniasis der DTG/PEG/DDG unter der Federführung von Herrn Dr. Gerhard Boecken erstellt. Das Autorengremium der Leitlinie repräsentiert einen großen Teil der relevanten tropenmedizinischen und dermatologischen Einrichtungen in Deutschland. Der Leitlinienentwurf wurde den Vorständen der DTG, PEG und DDG vorgelegt und zusammen mit deren Voten der AWMF weitergeleitet.

Autorengremium (alphabetisch)

1. Anders, Gerlind, Dr. med., Friedrichstrasse 26, 35037 Marburg
2. Boecken, Gerhard, Dr. med. M.Sc., Auswärtiges Amt, Gesundheitsdienst. Derzeit: Regionalarztstelle Jaunde/Kamerun, Werderscher Markt 1, 10117 Berlin
3. Bogdan, Christian, Prof. Dr. med., Mikrobiologisches Institut – klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Wasserturmstraße 3/5, 91054 Erlangen
4. Bialek, Ralf, Prof. Dr. med., MVZ Labor Dr. Krause und Kollegen, Steenbeker Weg 25, 24106 Kiel
5. Burchard, Gerd, Prof. Dr. med., Bernhard-Nocht-Klinik für Tropenmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
6. Erkens, Kay, Dr. med., Dezernat Tropenmedizin, Sanitätsamt der Bundeswehr, Dachauer Straße 128, 80637 München
7. Faulde, Michael, Prof. Dr. rer. nat., Zentrales Institut der Bundeswehr Koblenz, Laborgruppe Medizinische Zoologie, Andernacher Str. 100, 56070 Koblenz
8. Fischer, Marcellus, Dr. med., Fachbereich Tropenmedizin der Bundeswehr, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
9. Fleischer, Bernhard, Prof. Dr. med., Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
10. Grobusch, Martin, Prof. Dr. med., University of Amsterdam, Infectious Diseases, Tropical Medicine & AIDS, P.O. Box 22700, 1100 DE Amsterdam, The Netherlands
11. Harms-Zwillingenberger, Gundel, Prof. Dr. med., Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin
12. Löbermann, Micha, Dr. med. Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Universität Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock
13. Müller, Andreas Dr.med., Tropenmedizinische Abteilung, Missionsärztliche Klinik, Salvatorstr. 7 97074 Würzburg
14. Pietras, Mathias, Dr. rer. nat., Am Sonnenberg, 361279 Grävenwiesbach
15. Schunk, Mirjam, Dr. med., Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinik München, Leopoldstr. 5, 80802 München
16. Sunderkötter, Cord, Prof. Dr. med., Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
17. von Stebut-Borschitz, Esther, Prof. Dr. med. Universitäts-Hautklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstrasse 1, 55101 Mainz
18. Weitzel, Thomas, Dr. med., Institut für Tropenmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin. Derzeit: Facultad der Medicina, Universidad de Valparaíso Hontanera 2653, Valparaíso, Chile

Korrespondierender Autor

Arbeitsgemeinschaft Leishmaniasis der DTG/PEG/DDG

Leiter: Dr. med. Gerhard Boecken

Auswärtiges Amt/Gesundheitsdienst

Regionalarztstelle Jaunde/Kamerun

über: Werderscher Markt 1

10117 Berlin

ICD-10-Ziffern: Leishmaniasis B55.9

- kutan B55.1

- mukokutan B55.2

6. Literaturverzeichnis

1. Grimaldi, G. and J. Schottelius, Leishmaniasis--their relationships to monoxenous and dixenous trypanosomatids. *Med Microbiol Immunol*, 2001. 190(1-2): p. 3-8.
2. Bogdan, C., et al., Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2001. 32(2): p. 302-6.
3. Naucke, T.J., et al., Sandflies and leishmaniasis in Germany. *Parasitol Res*, 2008. 103 Suppl 1: p. S65-8.
4. Anonymous, WHO Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. 2010(978 92 4 1564090): p. 91-96.
5. Pralong, F., et al., Geographical distribution and epidemiological features of Old World cutaneous leishmaniasis foci, based on the isoenzyme analysis of 1048 strains. *Trop Med Int Health*, 2009. 14(9): p. 1071-85.
6. Anonymous, Control of leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. Geneva. 1990(Technical Report Series, No. 793).
7. Bailey, M.S. and D.N. Lockwood, Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*, 2007. 25(2): p. 203-11.
8. Gurel, M.S., M. Ulukanligil, and H. Ozbilge, Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol*, 2002. 41(1): p. 32-7.
9. Myles, O., et al., Visceral leishmaniasis: clinical observations in 4 US army soldiers deployed to Afghanistan or Iraq, 2002-2004. *Arch Intern Med*, 2007. 167(17): p. 1899-901.
10. Magill, A.J., Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*, 2005. 19(1): p. 241-66, x-xi.
11. Weiss, F., et al., Leishmania tropica-induced cutaneous and presumptive concomitant viscerotropic leishmaniasis with prolonged incubation. *Arch Dermatol*, 2009. 145(9): p. 1023-6.
12. Dillon, D.C., et al., Characterization of a Leishmania tropica antigen that detects immune responses in Desert Storm viscerotropic leishmaniasis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92(17): p. 7981-5.
13. Groggl, M., et al., Survivability and infectivity of viscerotropic Leishmania tropica from Operation Desert Storm participants in human blood products maintained under blood bank conditions. *Am J Trop Med Hyg*, 1993. 49(3): p. 308-15.
14. From the Centers for Disease Control. Viscerotropic leishmaniasis in persons returning from Operation Desert Storm--1990-1991. *JAMA*, 1992. 267(11): p. 1444-6.
15. Viscerotropic leishmaniasis in persons returning from Operation Desert Storm--1990-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1992. 41(8): p. 131-4.
16. Zerpa, O., et al., Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses. *Br J Dermatol*, 2007. 156(6): p. 1328-35.
17. Salman, S.M., N.G. Rubeiz, and A.G. Kibbi, Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol*, 1999. 17(3): p. 291-6.
18. Carvalho, E.M., et al., Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop*, 1994. 56(4): p. 315-25.
19. Costa, J.M., et al., Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *J Trop Med Hyg*, 1986. 89(6): p. 319-23.
20. Turetz, M.L., et al., Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis*, 2002. 186(12): p. 1829-34.
21. Reithinger, R., et al., Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*, 2007. 7(9): p. 581-96.
22. Weitzel, T., et al., Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005. 24(7): p. 471-6.
23. Harms, G., G. Schonian, and H. Feldmeier, Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis*, 2003. 9(7): p. 872-5.
24. Ramirez, J.R., et al., Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. *J Clin Microbiol*, 2000. 38(10): p. 3768-73.
25. Herwaldt, B.L., Leishmaniasis. *Lancet*, 1999. 354(9185): p. 1191-9.

26. Matsumoto, T., et al., Comparison of PCR results using scrape/exudate, syringe-sucked fluid and biopsy samples for diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999. 93(6): p. 606-7.
27. Bensoussan, E., et al., Comparison of PCR assays for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J Clin Microbiol*, 2006. 44(4): p. 1435-9.
28. Weigle, K.A., et al., Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg*, 1987. 36(3): p. 489-96.
29. Navin, T.R., et al., Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: comparison of diagnostic methods. *Am J Trop Med Hyg*, 1990. 42(1): p. 36-42.
30. Aviles, H., et al., PCR detection and identification of *Leishmania* parasites in clinical specimens in Ecuador: a comparison with classical diagnostic methods. *J Parasitol*, 1999. 85(2): p. 181-7.
31. Belli, A., et al., Widespread atypical cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania* (L.) Chagasi in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*, 1999. 61(3): p. 380-5.
32. Al-Jawabreh, A., et al., Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis: a comparison study between standardized graded direct microscopy and ITS1-PCR of Giemsa-stained smears. *Acta Trop*, 2006. 99(1): p. 55-61.
33. Schwartz, E., C. Hatz, and J. Blum, New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(6): p. 342-9.
34. Gomes, Y.M., et al., Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. *Vet J*, 2008. 175(1): p. 45-52.
35. Muller, N., et al., PCR-based detection of canine *Leishmania* infections in formalin-fixed and paraffinembedded skin biopsies: elaboration of a protocol for quality assessment of the diagnostic amplification reaction. *Vet Parasitol*, 2003. 114(3): p. 223-9.
36. Ergin, M., et al., Cutaneous leishmaniasis: evaluation by polymerase chain reaction in the Cukurova region of Turkey. *J Parasitol*, 2005. 91(5): p. 1208-11.
37. Vergel, C., J. Walker, and N.G. Saravia, Amplification of human DNA by primers targeted to *Leishmania* kinetoplast DNA and post-genome considerations in the detection of parasites by a polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 72(4): p. 423-9.
38. Lima, H.C., J.A. Bleyenbergh, and R.G. Titus, A simple method for quantifying *Leishmania* in tissues of infected animals. *Parasitol Today*, 1997. 13(2): p. 80-2.
39. Hepburn, N.C., Cutaneous leishmaniasis: current and future management. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2003. 1(4): p. 563-70.
40. Gaze, S.T., et al., Mucosal leishmaniasis patients display an activated inflammatory T-cell phenotype associated with a nonbalanced monocyte population. *Scand J Immunol*, 2006. 63(1): p. 70-8.
41. Gomes-Silva, A., et al., Can interferon-gamma and interleukin-10 balance be associated with severity of human *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* infection? *Clin Exp Immunol*, 2007. 149(3): p. 440-4.
42. Landmann, E., et al., [Leishmaniasis with cutaneous and visceral involvement in a 13-month old boy]. *Klein Padiatr*, 2000. 212(5): p. 266-7.
43. Magill, A.J., et al., Visceral infection due to *Leishmania tropica* in a veteran of Operation Desert Storm who presented 2 years after leaving Saudi Arabia. *Clin Infect Dis*, 1994. 19(4): p. 805-6.
44. Alborzi, A., et al., Isolation of *Leishmania tropica* from a patient with visceral leishmaniasis and disseminated cutaneous leishmaniasis, southern Iran. *Am J Trop Med Hyg*, 2008. 79(3): p. 435-7.
45. Anonymous. Diagnostik und Therapie der viszeralen Leishmaniasis (Kala-Azar). 2006; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
46. Bogdan, C., et al., Detection of potentially diagnostic leishmanial antigens by western blot analysis of sera from patients with kala-azar or multilesional cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis*, 1990. 162(6): p. 1417-8.
47. Gomes-Silva, A., et al., Serological reactivity of different antigenic preparations of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* and the *Leishmania braziliensis* complex. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008. 41(2): p. 135-41.
48. Marques, M.J., et al., Comparison of polymerase chain reaction with other laboratory methods for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis: diagnosis of cutaneous leishmaniasis by polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006. 54(1): p. 37-43.
49. Marin, C., et al., Enzyme-linked immunosorbent assay for superoxide dismutase-excreted antigen in diagnosis of sylvatic and Andean cutaneous leishmaniasis of Peru. *Am J Trop Med Hyg*, 2009. 80(1): p. 55-60.
50. Barroso-Freitas, A.P., et al., Accuracy of an ELISA and indirect immunofluorescence for the laboratory diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2009. 103(4): p. 383-9.
51. Baum, K.F. and R.L. Berens, Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol after failure of treatment with ketoconazole. *Clin Infect Dis*, 1994. 18(5): p. 813-5.
52. Minodier, P. and P. Parola, Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis*, 2007. 5(3): p. 150-8.
53. Asilian, A., et al., A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Am J Trop Med Hyg*, 1995. 53(6): p. 648-51.
54. Murray, H.W., et al., Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 2005. 366(9496): p. 1561-77.
55. Dowlati, Y., Treatment of cutaneous leishmaniasis (Old World). *Clin Dermatol*, 1996. 14(5): p. 513-7.
56. Alrajhi, A.A., et al., Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med*, 2002. 346(12): p. 891-5.
57. Navin, T.R., et al., Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, 1992. 165(3): p. 528-34.

58. Gonzalez, U., et al., Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD005067.
59. Aronson, N.E., et al., A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010. 4(3): p. e628.
60. Reithinger, R., et al., Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(8): p. 1148-55.
61. Sadeghian, G., M.A. Nilfroushzadeh, and F. Iraj, Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous leishmaniasis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol*, 2007. 32(4): p. 371-4.
62. Mohebbali, M., et al., Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Trop*, 2007. 103(1): p. 33-40.
63. van Thiel, P.P., et al., Miltefosine treatment of *Leishmania major* infection: an observational study involving Dutch military personnel returning from northern Afghanistan. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(1): p. 80-3.
64. Dandashli, A., Treatment of cutaneous Leishmaniasis with Fluconazole: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005. 19 (Supp.2): p. 35.31.
65. Weinrauch, L., R. Livshin, and J. el-On, Ketoconazole in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*, 1987. 117(5): p. 666-8.
66. Alsaleh, Q.A., R. Dvorak, and A. Nanda, Ketoconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kuwait. *Int J Dermatol*, 1995. 34(7): p. 495-7.
67. Salmanpour, R., F. Handjani, and M.K. Nouhpisheh, Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*, 2001. 12(3): p. 159-62.
68. Esfandiarpour, I. and A. Alavi, Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2002. 41(8): p. 521-4.
69. Seeberger, J., S. Daoud, and J. Pammer, Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol*, 2003. 42(7): p. 576-9.
70. Sadeghian, G. and M.A. Nilforoushzadeh, Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2006. 45(7): p. 819-21.
71. al-Fouzan, A.S., et al., Cutaneous leishmaniasis in Kuwait. Clinical experience with itraconazole. *Int J Dermatol*, 1991. 30(7): p. 519-21.
72. Dogra, J., et al., Cutaneous leishmaniasis in India. Clinical experience with itraconazole (R51 211 Janssen). *Int J Dermatol*, 1990. 29(9): p. 661-2.
73. Dogra, J. and V.N. Saxena, Itraconazole and leishmaniasis: a randomised double-blind trial in cutaneous disease. *Int J Parasitol*, 1996. 26(12): p. 1413-5.
74. Van den Enden, E., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with oral itraconazole. *Int J Dermatol*, 1994. 33(4): p. 285-6.
75. Momeni, A.Z. and M. Aminjavaheri, Treatment of recurrent cutaneous Leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1995. 34(2): p. 129-33.
76. Neub, A., et al., Cutaneous infection with *Leishmania infantum* in an infant treated successfully with miltefosine. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008. 6(12): p. 1061-4.
77. Herwaldt, B.L., B.A. Arana, and T.R. Navin, The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, 1992. 165(3): p. 518-27.
78. Ameen, M., Cutaneous leishmaniasis: therapeutic strategies and future directions. *Expert Opin Pharmacother*, 2007. 8(16): p. 2689-99.
79. Arana, B.A., et al., Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 65(5): p. 466-70.
80. el-On, J., et al., Topical treatment of cutaneous leishmaniasis in Belize: in vitro and in vivo studies with *Leishmania mexicana*. *Int J Parasitol*, 1993. 23(1): p. 121-7.
81. Weinrauch, L., et al., Topical treatment of New World cutaneous leishmaniasis in Belize: a clinical study. *J Am Acad Dermatol*, 1993. 29(3): p. 443-6.
82. Velasco-Castrejon, O., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*, 1997. 57(3): p. 309-12.
83. Saenz, R.E., H. Paz, and J.D. Berman, Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *Am J Med*, 1990. 89(2): p. 147-55.
84. Jolliffe, D.S., Cutaneous leishmaniasis from Belize--treatment with ketoconazole. *Clin Exp Dermatol*, 1986. 11(1): p. 62-8.
85. Garcia A, P.R., Santos I, Dos-Santos I, Montenegro. D, Lemos E, Pereira T, Uso do itraconazole em 26 pacesintes portadores de leishmaniose tegumentar americana. *Ann Bras Dermatol*, 1990. 65(4): p. 201-203.
86. Dorlo, T.P., et al., Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. 52(8): p. 2855-60.
87. Nacher, M., et al., Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*, 2001. 95(4): p. 331-6.

88. Roussel, M., et al., Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*, 2006. 100(4): p. 307-14.
89. Soto, J., et al., Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(9): p. 1266-72.
90. Gonzalez, U., et al., Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD004834. 61
91. Martinez, S., M. Gonzalez, and M.E. Vernaza, Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. *Clin Infect Dis*, 1997. 24(2): p. 165-9.
92. Martinez, S. and J.J. Marr, Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*, 1992. 326(11): p. 741-4.
93. Soto, J. and J. Berman, Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006. 100 Suppl 1: p. S34-40.
94. Velez, I., et al., Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2010. 83(2): p. 351-6.
95. Vega, J.C., et al., The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparative observational study in an operational setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2009. 103(7): p. 703-6.
96. Bafica, A., et al., American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol*, 2003. 42(3): p. 203-7.
97. Lessa, H.A., et al., Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 65(2): p. 87-9.
98. Machado, P.R., et al., Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(6): p. 788-93.
99. Mendonca, M.G., et al., Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis*, 2004. 189(6): p. 1018-23.
100. Schubach, A., et al., Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg*, 1998. 58(6): p. 824-7.
101. Wortmann, G.W., et al., Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. *Clin Infect Dis*, 2000. 31(1): p. 199-201.
102. Cruz, A., et al., Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis*, 2007. 195(4): p. 602-8.
103. Morgan, D.J., et al., Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis*, 2007. 45(4): p. 478-82.
104. Calza, L., et al., Disseminated cutaneous leishmaniasis after visceral disease in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 50(3): p. 461-5.
105. Croft, S.L. and V. Yardley, Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des*, 2002. 8(4): p. 319-42.
106. Berman, J.D., et al., Susceptibility of clinically sensitive and resistant *Leishmania* to pentavalent antimony in vitro. *Am J Trop Med Hyg*, 1982. 31(3 Pt 1): p. 459-65.
107. Berman, J.D., In vitro susceptibility of antimony-resistant *Leishmania* to alternative drugs. *J Infect Dis*, 1982. 145(2): p. 279.
108. Yardley, V., et al., The sensitivity of clinical isolates of *Leishmania* from Peru and Nepal to miltefosine. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 73(2): p. 272-5.
109. Hepburn, N.C., Cutaneous leishmaniasis: an overview. *J Postgrad Med*, 2003. 49(1): p. 50-4.
110. Mebrahtu, Y., et al., Visceral leishmaniasis unresponsive to pentostam caused by *Leishmania tropica* in Kenya. *Am J Trop Med Hyg*, 1989. 41(3): p. 289-94.
111. Sacks, D.L., et al., Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet*, 1995. 345(8955): p. 959-61.
112. Ponce, C., et al., *Leishmania donovani* chagasi: new clinical variant of cutaneous leishmaniasis in Honduras. *Lancet*, 1991. 337(8733): p. 67-70.
113. Siriwardana, H.V., et al., *Leishmania donovani* and cutaneous leishmaniasis, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis*, 2007. 13(3): p. 476-8.
114. Schriefer, A., et al., Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for American tegumentary leishmaniasis. *Infect Immun*, 2004. 72(1): p. 508-14.
115. Roberts, W.L. and P.M. Rainey, Antileishmanial activity of sodium stibogluconate fractions. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993. 37(9): p. 1842-6.
116. Herwaldt, B.L. and J.D. Berman, Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg*, 1992. 46(3): p. 296-306.
117. Seaton, R.A., et al., Out-patient parenteral antimicrobial therapy--a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM*, 1999. 92(11): p. 659-67.
118. Wortmann, G., et al., A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Infect Dis*, 2002. 35(3): p. 261-7.
119. Marsden, P.D., et al., High continuous antimony therapy in two patients with unresponsive mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1985. 34(4): p. 710-3.
120. Oster, C.N., et al., American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. *Am J Trop Med Hyg*, 1985. 34(5): p. 856-60.

121. Arevalo, J., et al., Influence of *Leishmania* (*Viannia*) species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*, 2007. 195(12): p. 1846-51.
122. Romero, G.A., et al., Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 65(5): p. 456-65.
123. Neal, R.A. and S. Allen, In vitro anti-Leishmanial activity of compounds in current clinical use for unrelated diseases. *Drugs Exp Clin Res*, 1988. 14(10): p. 621-8.
124. McBride, M.O., et al., Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis*, 1995. 21(3): p. 710.
125. Hartzell, J.D., et al., Varicella zoster virus meningitis complicating sodium stibogluconate treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2006. 74(4): p. 591-2.
126. Romero, G.A.S., Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 1998. 31(6): p. 511-516.
127. Palacios, R., et al., Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. 64(3-4): p. 187-93.
128. Delobel, P. and R. Pradinaud, Rhabdomyolysis associated with pentamidine isethionate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*, 2003. 51(5): p. 1319-20.
129. Soto, J., et al., Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*, 1994. 50(1): p. 107-11.
130. Soto-Mancipe, J., M. Grogl, and J.D. Berman, Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis*, 1993. 16(3): p. 417-25.
131. Low, A.C.R.M., P. Rose, and D.S. Ridley, An outbreak of cutaneous leishmaniasis in Guyana: epidemiology, clinical and laboratory aspects. *Ann Trop Med Parasitol*, 1983. 77(3): p. 255-60.
132. Paula, C.D.R.d., Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 2003. 36(3): p. 365-371.
133. Lai, A.F.E.J., et al., Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol*, 2002. 41(11): p. 796-800.
134. van der Meide, W.F., et al., Evaluation of treatment with pentamidine for cutaneous leishmaniasis in Suriname. *Int J Dermatol*, 2009. 48(1): p. 52-8.
135. Andersen, E.M., et al., Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 72(2): p. 133-7.
136. Jaureguiberry, S., G. Graby, and E. Caumes, Efficacy of short-course intramuscular pentamidine isethionate treatment on Old World localized cutaneous leishmaniasis in 2 patients. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(12): p. 1812-3.
137. Hellier, I., et al., Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate. An open study of 11 patients. *Dermatology*, 2000. 200(2): p. 120-3.
138. Lightburn, E., et al., [Management of American cutaneous leishmaniasis. Outcome apropos of 326 cases treated with high-dose pentamidine isethionate]. *Med Trop (Mars)*, 2003. 63(1): p. 35-44.
139. Correia, D., et al., [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1996. 29(5): p. 447-53.
140. Escobar, P., et al., Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH₃ (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop*, 2002. 81(2): p. 151-7.
141. Sanchez-Canete, M.P., et al., Low plasma membrane expression of the miltefosine transport complex renders *Leishmania braziliensis* refractory to the drug. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(4): p. 1305-13.
142. Soto, J., et al., Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(7): p. E57-61.
143. Soto, J. and P. Soto, Miltefosine: oral treatment of leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006. 4(2): p. 177-85.
144. Soto, J., et al., Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(3): p. 350-6.
145. Soto, J., et al., Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*, 2009. 81(3): p. 387-9.
146. Soto, J., et al., Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2008. 78(2): p. 210-1.
147. Zerpa, O., et al., Treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis with miltefosine: a case report. *Int J Dermatol*, 2006. 45(6): p. 751-3.
148. Calvopina, M., et al., Relapse of new world diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Leishmania*) *mexicana* after miltefosine treatment. *Am J Trop Med Hyg*, 2006. 75(6): p. 1074-7.
149. Chrusciak-Talhari, A., et al., Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 2011. eingereicht.
150. Rahman, S.B., A. ul Bari, and N. Mumtaz, Miltefosine in cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2007. 17(3): p. 132-5.

151. Killingley, B., L.E. Lamb, and R.N. Davidson, Miltefosine to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica*. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009. 103(2): p. 171-5.
152. Keynan, Y., et al., Use of oral miltefosine for cutaneous leishmaniasis in Canadian soldiers returning from Afghanistan. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2008. 19(6): p. 394-6.
153. Stojkovic, M., et al., First case of typical Old World cutaneous leishmaniasis treated with miltefosine. *Int J Dermatol*, 2007. 46(4): p. 385-7.
154. Tappe, D., A. Muller, and A. Stich, Resolution of cutaneous old world and new world leishmaniasis after oral miltefosine treatment. *Am J Trop Med Hyg*, 2010. 82(1): p. 1-3.
155. Dorlo, T.P. and P.A. Kager, Pentamidine dosage: a base/salt confusion. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008. 2(5): p. e225.
156. Calvopina, M., et al., Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2004. 43(9): p. 659-63.
157. Croft, S.L., V. Yardley, and H. Kendrick, Drug sensitivity of *Leishmania* species: some unresolved problems. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002. 96 Suppl 1: p. S127-9.
158. Hepatitis and ketoconazole therapy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981. 283(6298): p. 1058-9.
159. Ozgoztasi, O. and I. Baydar, A randomized clinical trial of topical paromomycin versus oral ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol*, 1997. 36(1): p. 61-3.
160. Singh, S., R. Singh, and S. Sundar, Failure of ketoconazole in oriental sore in India. *J Chemother*, 1995. 7 Suppl 4: p. 202-3.
161. Singh, S., R. Singh, and S. Sundar, Failure of ketoconazole treatment in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1995. 34(2): p. 120-1.
162. Momeni, A.Z., M. Aminjavaheri, and M.R. Omidghaemi, Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14(1): p. 26-9.
163. El-Sayed, M. and A.E. Anwar, Intralesional sodium stibogluconate alone or its combination with either intramuscular sodium stibogluconate or oral ketoconazole in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010. 24(3): p. 335-40.
164. Tallab, T.M., et al., Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol*, 1996. 35(8): p. 594-7.
165. Dogra, J. and N. Aneja, Leishmaniasis and itraconazole: a controlled clinical trial on cutaneous subtypes. *Int J Antimicrob Agents*, 1994. 4(4): p. 309-11.
166. Momeni, A.Z., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study. *Arch Dermatol*, 1996. 132(7): p. 784-6.
167. Morelli, P., et al., Itraconazole can be effective in the treatment of sporotrichoid leishmaniasis. *J Travel Med*, 2004. 11(5): p. 328-30.
168. Albanese, G., et al., Cutaneous leishmaniasis. Treatment with itraconazole. *Arch Dermatol*, 1989. 125(11): p. 1540-2.
169. White, J.M., et al., Cutaneous leishmaniasis: three children with *Leishmania major* successfully treated with itraconazole. *Pediatr Dermatol*, 2006. 23(1): p. 78-80.
170. Nassiri-Kashani, M., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005. 19(1): p. 80-3.
171. Al-Mutairi, N., et al., Tropical medicine rounds: Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. *Int J Dermatol*, 2009. 48(8): p. 862-9.
172. Saleem, K. and A. Rahman, Comparison of oral itraconazole and intramuscular meglumine antimoniote in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2007. 17(12): p. 713-6.
173. Rangel, H., et al., Naturally azole-resistant *Leishmania braziliensis* promastigotes are rendered susceptible in the presence of terbinafine: comparative study with azole-susceptible *Leishmania mexicana* promastigotes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996. 40(12): p. 2785-91.
174. Amato, V.S., et al., Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Infect Dis*, 2000. 4(3): p. 153-7.
175. Consigli, J., et al., Cutaneous leishmaniasis: successful treatment with itraconazole. *Int J Dermatol*, 2006. 45(1): p. 46-9.
176. Zvulunov, A., S. Klaus, and D. Vardy, Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*, 2002. 347(5): p. 370-1; author reply 370-1.
177. Morizot, G., et al., Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg*, 2007. 76(1): p. 48-52.
178. Ben Salah, A., et al., A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Am J Trop Med Hyg*, 1995. 53(2): p. 162-6.
179. el-Safi, S.H., et al., A double-blind clinical trial of the treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1990. 84(5): p. 690-1.
180. Iraj, F. and A. Sadeghinia, Efficacy of paromomycin ointment in the treatment of cutaneous leishmaniasis: results of a double-blind, randomized trial in Isfahan, Iran. *Ann Trop Med Parasitol*, 2005. 99(1): p. 3-9.
181. Davidson, R.N., et al., Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *Q J Med*, 1994. 87(2): p. 75-81. 64
182. Brown, M., et al., Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*, 2005. 153(1): p. 203-5.

183. Amato, V.S., et al., Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Trop*, 2004. 92(2): p. 127-32.
184. Paradisi, A., et al., Atypical multifocal cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient treated by liposomal amphotericin B. *J Infect*, 2005. 51(5): p. e261-4.
185. Gunduz, K., et al., Recidivans cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000. 14(1): p. 11-3.
186. Wortmann, G.W., et al., Failure of amphotericin B lipid complex in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 1998. 26(4): p. 1006-7.
187. Vardy, D., et al., Topical amphotericin B for cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol*, 1999. 135(7): p. 856-7.
188. Konecny, P. and D.J. Stark, An Australian case of New World cutaneous leishmaniasis. *Med J Aust*, 2007. 186(6): p. 315-7.
189. Campos-Munoz, L., et al., [Leishmania braziliensis: report of a pediatric imported case with response to liposomal amphotericin B]. *Actas Dermosifiliogr*, 2007. 98(1): p. 42-4.
190. Solomon, M., et al., Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 56(4): p. 612-6.
191. Mings, S., et al., Cutaneous leishmaniasis with boggy induration and simultaneous mucosal disease. *Am J Trop Med Hyg*, 2009. 80(1): p. 3-5.
192. del Rosal, T., et al., Successful treatment of childhood cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B: report of two cases. *J Trop Pediatr*, 2010. 56(2): p. 122-4.
193. Perez-Ayala, A., et al., Imported leishmaniasis: a heterogeneous group of diseases. *J Travel Med*, 2009. 16(6): p. 395-401.
194. Wortmann, G., et al., Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2010. 83(5): p. 1028-33.
195. Mirzabeigi, M., et al., Reactivation of dormant cutaneous *Leishmania* infection in a kidney transplant patient. *J Cutan Pathol*, 2006. 33(10): p. 701-4.
196. Musa, A.M., et al., Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of persistent postkala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Ann Trop Med Parasitol*, 2005. 99(6): p. 563-9.
197. Guffanti, M., et al., Post-Kala-Azar dermal leishmaniasis in an HIV-1-infected woman: recovery after amphotericin B following failure of oral miltefosine. *Am J Trop Med Hyg*, 2008. 79(5): p. 715-8.
198. Amato, V.S., et al., Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(2): p. 311-2.
199. Nonata, R., R. Sampaio, and P.D. Marsden, Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997. 91(1): p. 77.
200. Rongioletti, F., G.E. Cannata, and A. Parodi, Leishmaniasis due to *L. infantum* presenting as macrocheilitis and responding to liposomal amphotericin B. *Eur J Dermatol*, 2009. 19(3): p. 281-2.
201. Lambertucci, J.R. and L.C. Silva, Mucocutaneous leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008. 41(1): p. 87-8.
202. Amato, V.S., et al., Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23(9): p. 1026-34.
203. Martinez, S., et al., The synergistic action of pyrazolopyrimidines and pentavalent antimony against *Leishmania donovani* and *L. braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*, 1988. 39(3): p. 250-5.
204. Momeni, A.Z. and M. Aminjavaheri, Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *Eur J Dermatol*, 2003. 13(1): p. 40-3.
205. Velez, I., et al., Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997. 126(3): p. 232-6.
206. Grimaldi, G., Jr. and R.B. Tesh, Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol Rev*, 1993. 6(3): p. 230-50.
207. LaFon, S.W., et al., Inosine analogs. Their metabolism in mouse L cells and in *Leishmania donovani*. *J Biol Chem*, 1985. 260(17): p. 9660-5.
208. Llanos-Cuentas, A., et al., Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 1997. 25(3): p. 677-84.
209. D'Oliveira Junior, A., P.R. Machado, and E.M. Carvalho, Evaluating the efficacy of allopurinol for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1997. 36(12): p. 938-40.
210. Momeni, A.Z., M.R. Reiszadae, and M. Aminjavaheri, Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimoniate. *Int J Dermatol*, 2002. 41(7): p. 441-3.
211. Mashood AA, H.K., Efficacy of allopurinol compared with pentostam in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *JCPSP Journal of the College of Physicians and Surgeons*, 2001. 11(6): p. 367-70.
212. Esfandiarpour, I. and S.H. Dabiri, Treatment of cutaneous leishmaniasis recidivans with a combination of allopurinol and meglumine antimoniate: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol*, 2007. 46(8): p. 848-52.
213. de Sa Oliveira, T., et al., Action of pentoxifylline on experimental cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2000. 95(4): p. 477-82.
214. Schriefer, A., M.E. Wilson, and E.M. Carvalho, Recent developments leading toward a paradigm switch in the diagnostic and therapeutic approach to human leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*, 2008. 21(5): p. 483-8.
215. Amato, V.S., et al., Mucosal leishmaniasis . Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop*, 2008. 105(1): p. 1-9.

216. Zargari, O., Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J*, 2008. 14(11): p. 2.
217. Ojha, R.P., D. Cervantes, and L.A. Fischbach, Oral pentoxifylline and pentavalent antimony for treatment of leishmaniasis: promising but inconclusive evidence of superiority, compared with antimony monotherapy. *Clin Infect Dis*, 2007. 45(8): p. 1104; author reply 1005-6.
218. el-On, J., et al., Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol*, 1992. 27(2 Pt 1): p. 227-31.
219. el-On, J. and A.D. Hamburger, Topical treatment of New and Old World cutaneous leishmaniasis in experimental animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987. 81(5): p. 734-7.
220. El-On, J., et al., Development of topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984. 26(5): p. 745-51.
221. El-On, J., M. Katz, and L. Weinrauch, Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 50(6): p. e12; author reply e13.
222. El-On, J., et al., Topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol*, 1986. 87(2): p. 284-8.
223. el-On, J., et al., Topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6504): p. 1280-1.
224. el-On, J., L. Weinrauch, and R. Livshin, [Cutaneous leishmaniasis: development of a new topical treatment]. *Harefuah*, 1986. 110(11): p. 583-5.
225. el-On, J., et al., Topical treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis with ointment containing paromomycin and methylbenzethonium chloride. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6497): p. 704-5.
226. Ei-On, J., G.P. Jacobs, and L. Weinrauch, Topical chemotherapy of cutaneous Leishmaniasis. *Parasitol Today*, 1988. 4(3): p. 76-81.
227. Ben Salah, A., et al., WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009. 3(5): p. e432.
228. Jaafari, M.R., et al., Effect of topical liposomes containing paromomycin sulfate in the course of *Leishmania major* infection in susceptible BALB/c mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(6): p. 2259-65.
229. Sundar, S., et al., Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*, 2007. 356(25): p. 2571-81.
230. Llanos-Cuentas, A., et al., Parenteral aminosidine is not effective for Peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2007. 76(6): p. 1128-31.
231. Soto, J., et al., Successful treatment of New World cutaneous leishmaniasis with a combination of topical paromomycin/methylbenzethonium chloride and injectable meglumine antimonate. *Clin Infect Dis*, 1995. 20(1): p. 47-51.
232. Bryceson, A.D., A. Murphy, and A.H. Moody, Treatment of 'Old World' cutaneous leishmaniasis with aminosidine ointment: results of an open study in London. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994. 88(2): p. 226-8.
233. Kim, D.H., et al., Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009. 3(2): p. e381.
234. El-On, J. and G. Messer, *Leishmania major*: antileishmanial activity of methylbenzethonium chloride. *Am J Trop Med Hyg*, 1986. 35(6): p. 1110-6.
235. Asilian, A., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with aminosidine (paromomycin) ointment: double-blind, randomized trial in the Islamic Republic of Iran. *Bull World Health Organ*, 2003. 81(5): p. 353-9.
236. Faghihi, G. and R. Tavakoli-kia, Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol*, 2003. 28(1): p. 13-6.
237. Shazad, B., B. Abbaszadeh, and A. Khamesipour, Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol*, 2005. 15(2): p. 85-7.
238. Shani-Adir, A., et al., *Leishmania tropica* in northern Israel: a clinical overview of an emerging focus. *J Am Acad Dermatol*, 2005. 53(5): p. 810-5.
239. Soto, J., et al., Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis*, 1998. 26(1): p. 56-8.
240. Krause, G. and A. Kroeger, Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paramomycin and methylbenzethonium chloride: a clinical study under field conditions in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994. 88(1): p. 92-4.
241. Armijos, R.X., et al., Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop*, 2004. 91(2): p. 153-60.
242. Bailey, M.S., et al., Clinical guidelines for the management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel. *J R Army Med Corps*, 2005. 151(2): p. 73-80.
243. Blum, J., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother*, 2004. 53(2): p. 158-66.
244. Khatami, A., et al., Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 57(2): p. 335 e1-29.
245. el Darouti, M.A. and S.M. al Rubaie, Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int J Dermatol*, 1990. 29(1): p. 56-9.
246. Gurei, M.S., et al., Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol*, 2000. 30(1): p. 169-76.

247. Nagaty, I.M. and A.H. Lashin, Treatment of cutaneous leishmaniasis patients with pentostam via intralesion infiltration. *J Egypt Soc Parasitol*, 2000. 30(1): p. 177-82.
248. Faris, R.M., et al., Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Int J Dermatol*, 1993. 32(8): p. 610-2.
249. Sharma, N.L., et al., Localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania donovani* and *Leishmania tropica*: preliminary findings of the study of 161 new cases from a new endemic focus in himachal pradesh, India. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 72(6): p. 819-24.
250. Sharquie, K.E., K.K. Al-Talib, and A.C. Chu, Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Br J Dermatol*, 1988. 119(1): p. 53-7.
251. Layegh, P., et al., Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg*, 2009. 80(2): p. 172-5.
252. Salmanpour, R., M.R. Razmavar, and N. Abtahi, Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2006. 45(9): p. 1115-6.
253. Mujtaba, G. and M. Khalid, Weekly vs. fortnightly intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1999. 38(8): p. 607-9.
254. Gadelha, A.d.R.O., Wandbergh Caldas de; Assunção, Irineide de Jesus; Dourado, Heitor Vieira., Tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a pentamidina, esquema em dose única endovenosa / Treatment of american cutaneous Leishmaniasis with pentamidine: scheme in single endovenous dosis. *An. bras. dermatol*, 1990. 65(4): p. 198-200.
255. Uzun, S., et al., Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol*, 2004. 90(4): p. 853-9.
256. Asilian, A., et al., The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003. 97(5): p. 493-8.
257. Asilian, A., et al., Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2004. 43(4): p. 281-3.
258. Solomon, M., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23(10): p. 1189-92.
259. Alkhawajah, A.M., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intralesional administration. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997. 91(8): p. 899-905.
260. Oliveira-Neto, M.P., et al., Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil--an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol*, 1997. 36(6): p. 463-8.
261. Navin, T.R., et al., Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*, 1990. 42(1): p. 43-50.
262. Junaid, A.J., Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol*, 1986. 25(7): p. 470-2.
263. Aram, H. and V. Leibovici, Ultrasound-induced hyperthermia in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Cutis*, 1987. 40(4): p. 350-3.
264. Babajev, K.B., O.G. Babajev, and V.I. Korepanov, Treatment of cutaneous leishmaniasis using a carbon dioxide laser. *Bull World Health Organ*, 1991. 69(1): p. 103-6.
265. Neva, F.A., et al., Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1984. 33(5): p. 800-4.
266. Sacks, D.L., A. Barral, and F.A. Neva, Thermosensitivity patterns of Old vs. New World cutaneous strains of *Leishmania* growing within mouse peritoneal macrophages in vitro. *Am J Trop Med Hyg*, 1983. 32(2): p. 300-4.
267. Berman, J.D. and F.A. Neva, Effect of temperature on multiplication of *Leishmania amastigotes* within human monocyte-derived macrophages in vitro. *Am J Trop Med Hyg*, 1981. 30(2): p. 318-21.
268. Lobo, I.M., et al., Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006. 100(7): p. 642-9.
269. Sharquie, K.E., H. al-Hamamy, and D. el-Yassin, Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: the Baghdadin device. *J Dermatol*, 1998. 25(4): p. 234-7.
270. Wortmann, G., Boiling the boil. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(8): p. 1156-8.
271. Levine, N., Cutaneous leishmaniasis treated with controlled localized heating. *Arch Dermatol*, 1992. 128(6): p. 759-61.
272. Mosleh, I.M., et al., Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(4): p. 617-24.
273. Leibovici, V. and H. Aram, Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1986. 25(7): p. 473-5.
274. al-Majali, O., et al., A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 1997. 36(6): p. 460-2.
275. Panagiotopoulos, A., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol*, 2005. 44(9): p. 749-52.
276. Asilian, A. and M. Davami, Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol*, 2006. 31(5): p. 634-7.
277. Enk, C.D., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol*, 2003. 139(4): p. 432-4.

278. Gardlo, K., et al., Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 48(6): p. 893-6.
279. Sohl, S., et al., Photodynamic treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007. 5(2): p. 128-30.
280. Pizinger, K., et al., Successful treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy and cryotherapy. *Eur J Dermatol*, 2009. 19(2): p. 172-3.
281. Miranda-Verastegui, C., et al., Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(10): p. 1395-403.
282. Arevalo, I., et al., Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(12): p. 1549-54.
283. Miranda-Verastegui, C., et al., First-line therapy for human cutaneous leishmaniasis in Peru using the TLR7 agonist imiquimod in combination with pentavalent antimony. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009. 3(7): p. e491.
284. Firooz, A., et al., Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: a randomized assessor-blind controlled trial. *Arch Dermatol*, 2006. 142(12): p. 1575-9.
285. El-On, J., E. Bazarsky, and R. Sneir, *Leishmania major*: in vitro and in vivo anti-leishmanial activity of paromomycin ointment (Leshcutan) combined with the immunomodulator Imiquimod. *Exp Parasitol*, 2007. 116(2): p. 156-62.
286. Arevalo, I., et al., Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(11): p. 1847-51.
287. Kochar, D.K., et al., A double blind, randomised placebo controlled trial of rifampicin with omeprazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis*, 2006. 43(4): p. 161-7.
288. Kochar, D.K., et al., The role of rifampicin in the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM*, 2000. 93(11): p. 733-7.
289. Almeida, R.P., et al., Successful treatment of refractory cutaneous leishmaniasis with GM-CSF and antimonials. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 73(1): p. 79-81.
290. Layegh, P., et al., Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2007. 77(1): p. 99-101.
291. Prata, A., et al., Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003. 36(1): p. 65-9.

Erstellungsdatum:	12/2007
Überarbeitung von:	11/2010
Nächste Überprüfung geplant:	12/2014

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 des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**