

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



From Spain with leishmaniasis

Casper Rokx

Internist infectioloog fellow en post-doc

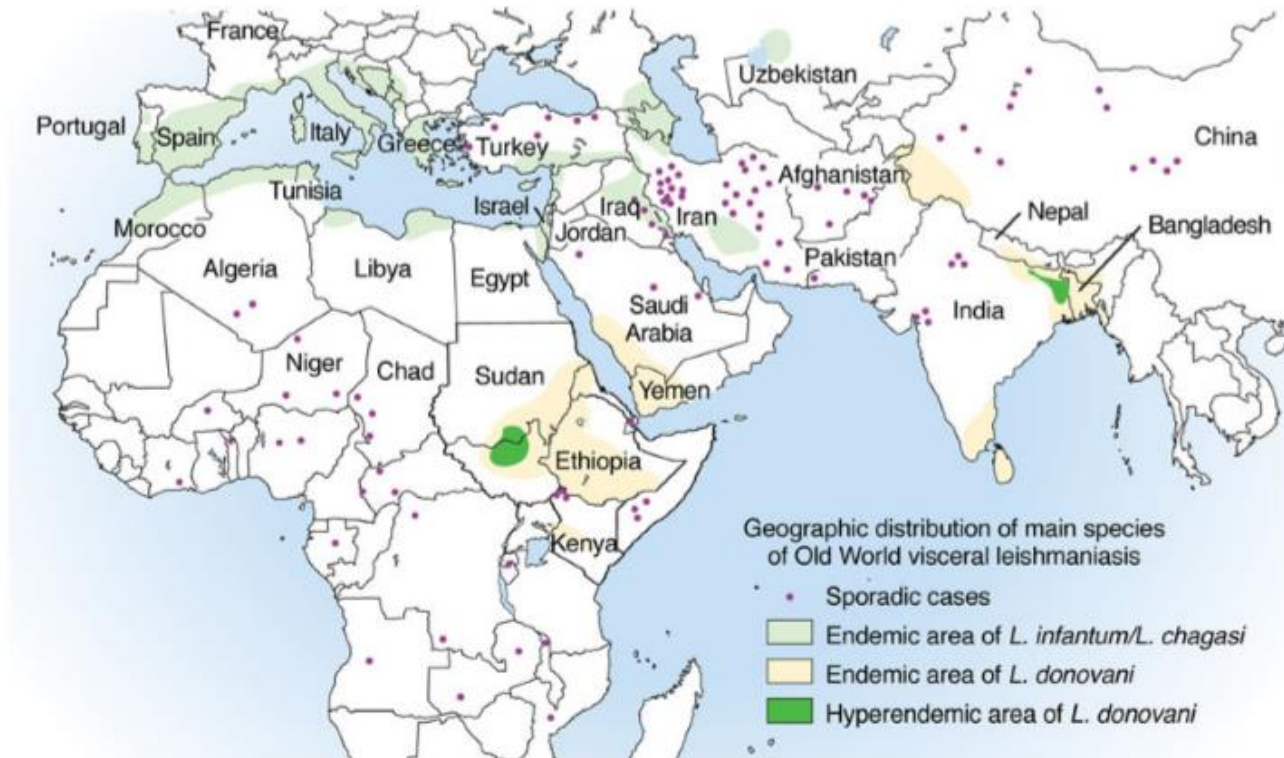
Jaap van Hellemond

Parasitoloog

Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten

Erasmus MC

Geïmporteerd secundair gevisceraliseerde leishmaniasis bij
HIV-negatieve immunocompetente patiënte



Circa 5-10 casus per jaar in Nederland

1^e lijn behandeling viscerale leishmaniasis

Liposomaal amfotericine B

Miltefosine

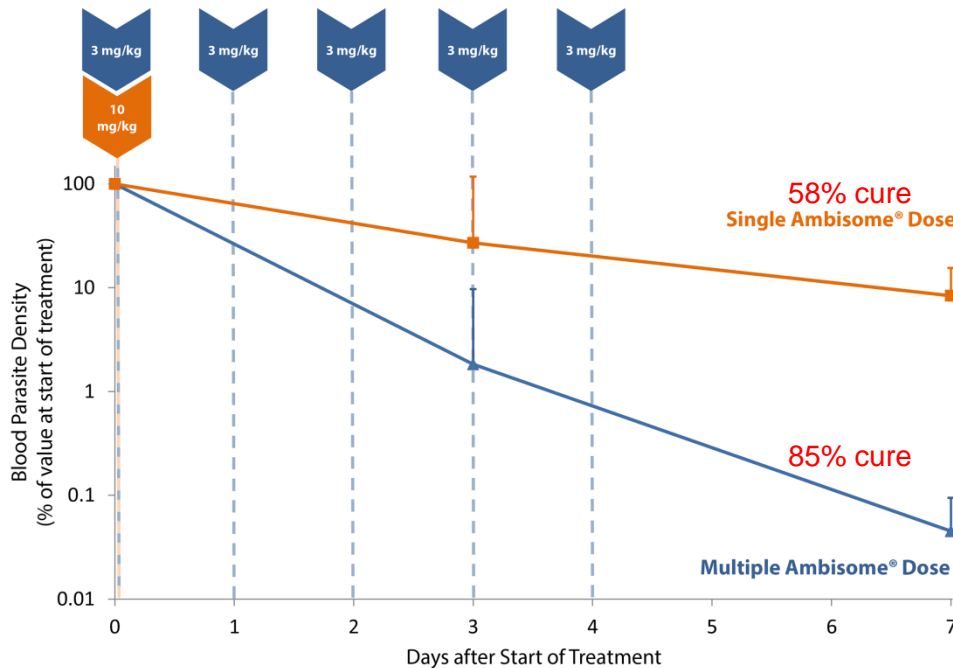
(Antimoon)

(Paromomycine)

(Pentamidine)

1e lijn behandeling amfotericine-B

| Visceral Leishmaniasis | Primary regimen | Immunocompetent | Immunocompromised HIV/AIDS |
|-------------------------------|---------------------------------|--|--|
| | Liposomal Amphotericin B | Liposomal Amphotericin B | Liposomal Amphotericin B |
| | | 3 mg/kg OD i.v. on days 1–5, and on days 14 and 21 (total dose 21 mg/kg) | 4 mg/kg OD i.v. on days 1–5, and on days 10, 17, 24, 31 and 38 (total dose 40 mg/kg) [1] |



Weinig goede studies

Meer dan 10 verschillende 'dosing regimens' onderzocht.

India: meeste studies met >89% cure door totale dosis 3,75-15mg/kg, 1 tot 20 dagen.

Oost-Afrika: lagere respons met hogere totale dosis (15-49 mg/kg).

Europa: >91% cure met totale dosis 15-24mg/kg, 5 of 6 dagen.

Behandeling conform SWAB Erasmus MC

Leishmaniasis - visceraal

Adviezen Antimicrobiële Middelen Opmerkingen Bron

Adviezen

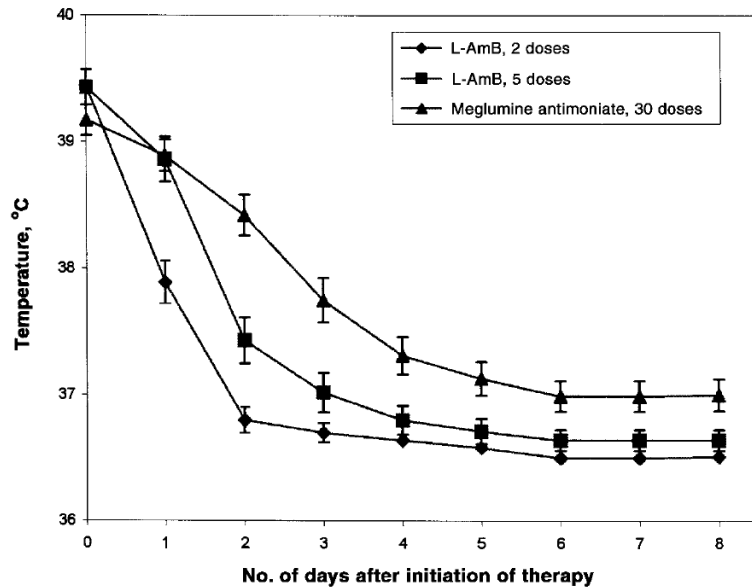
≥ 18 jaar

1e
keus

ambisome iv 10mg/kg 1dd 2 dagen

2 giften eventueel verspreid
over max 7 dagen (maximale
dosis 20 mg/kg)

1^e lijn behandeling EMC amfotericine-B



| | Amfo-B 2 dose 10mg/kg (n=41) | Amfo-B 5 dose 4mg/kg (n=30) | Antimoon (n=52) |
|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 6month Cure (%) | 98% | 90% | 90% |
| BSE Dag 0 (mm/h) | 83 | 93 | 78 |
| BSE Dag 15 (mm/h) | 34 | 56 | 52 |

Alternatieve behandeling bij relapse

- (Nogmaals amfotericine-B)
- Miltefosine
- Combinatietherapie

2e lijns behandeling SWAB Erasmus MC

Leishmaniasis - visceraal

Adviezen Antimicrobiële Middelen Opmerkingen Bron

Adviezen

≥ 18 jaar

1e
keus

ambisome iv 10mg/kg 1dd 2 dagen

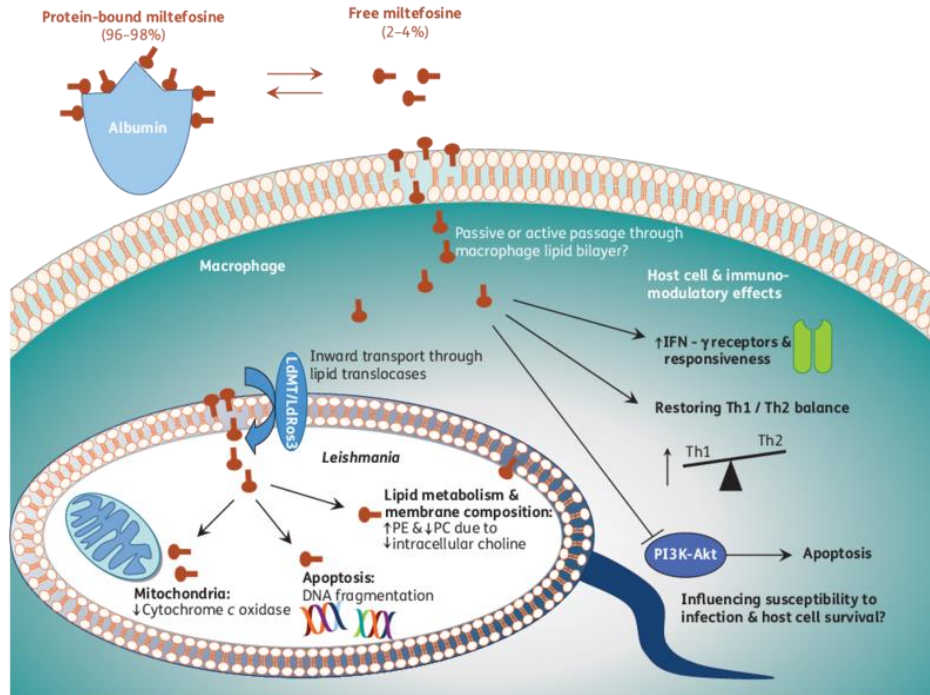
2 giften eventueel verspreid
over max 7 dagen (maximale
dosis 20 mg/kg)

2e
keus

Miltefosine po 50 mg 3dd
voor 28 dagen

Werkingsmechanisme miltefosine

- Behoort tot groep van fosfocholines.



- Toxiciteit
 - Gastro-intestinaal (circa 25%)
 - Minderheid met mild gestoorde lever- of nierfunctie waarden.
 - Niet gebruiken tijdens zwangerschap en tot 3 maanden na gebruik miltefosine

Alternatieve behandeling miltefosine

- Studies uit India, geen data uit gebied Middellandse zee
 - 1 Ethiopische RCT miltefosine 100mg vs pentostam met ook HIV patiënten vond 60% cure. Falen vnl in HIV patiënten (mortaliteit 6% vs 12%).
 - 50-150mg miltefosine per dag (o.b.v. gewicht) 28 dagen geeft >90% cure in 2 open-label NEJM studies in India, waarvan 1 RCT.

TABLE 2. EFFICACY OF MILTEFOSINE AS COMPARED WITH THAT OF AMPHOTERICIN.*

| EFFICACY | MILTEFOSINE GROUP (N=299) | AMPHOTERICIN GROUP (N=99) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| At completion of therapy | | |
| Parasitologic cure — no. (% [95% CI]) | 293 (98 [96–99]) | 98 (99 [95–100]) |
| Difference between cure rate with miltefosine and cure rate with amphotericin — % (lower 95% confidence limit) | | –1.0 (–3.5) |
| Not assessed — no. (%) | 6 (2) | 1 (1) |
| At 6 mo | | |
| Final cure — no. (% [95% CI]) | 282 (94 [91–97]) | 96 (97 [91–99]) |
| Difference between cure rate with miltefosine and cure rate with amphotericin — % (lower 95% confidence limit) | | –2.7 (–6.6) |
| Treatment failure (relapse) — no. (%) | 9 (3) | 0 |
| Not assessed — no. (%) | 8 (3) | 3 (3) |

*CI denotes confidence interval.

- Recent melding lager miltefosine effect in India, tot 20% relapse na 12 maanden.

Alternatieve behandeling combinatie therapie

- WHO 2010: overweeg combinatietherapie bij ernstig VL of HIV/VL in endemische gebieden.
 - 1. Antimoon met paromomycine (data met name Afrika)
 - 17 dagen combinatie superior t.o.v. 30 dagen pentostam, in 1 RCT >90% cure.
 - Real life data Sudan 86% cure, met name falen in relapses en <5jaar.
 - Onbekende effectiviteit bij HIV.
 - 2. Amfotericine B en miltefosine (data met name India)
 - Single dose Amfo-b total 5mg/kg plus 7-14 dagen miltefosine in RCT >95% cure.
 - Single dose amfo-b total 5mg/kg plus 10 dagen paromomycine 11mg/kg of miltefosine/paromomycine 10 dagen waren effectief in RCT met >95% cure.

Korte noot over HIV/VL co-infectie

- Verhoogd risico op relapses, vooral CD4+ T-cellen <200.
- Weinig studies, vnl uitgevoerd in Europa (*L. infantum*) en Oost Afrika.
 - Antimoon niet gebruiken ivm hoge relapse rate, meer toxiciteit en mortaliteit
 - Amfotericine B in hogere dosis (tot 40mg/kg total dose) met tot 74% cure (Afrika) en 85% (India). Cure stuk lager in HIV/VL patiënten met eerder falen (38%).
 - Miltefosine relatief lage cure rate in series uit Europa (64%) en Afrika (57%)
 - Combinatie therapie: 1 retrospectieve studie uit India toonde in 100 HIV/VL positieve (waaronder 50% voorbehandeld) 94% cure na 1 jaar.
- HIV/VL is een WHO AIDS defining condition
 - Starten van antiretrovirale therapie is essentieel voor overleving.
 - Denk aan secundaire profylaxe.

Concluderend

- Viscerale leishmaniasis zal toenemen in Nederland.
- Ambisome is 1^e lijn behandeling in niet endemische setting.
- Primair therapie falen of relapses komen met enige regelmaat voor. Therapie-keuzes hierbij zijn afhankelijk van patiënt, comorbiditeit (HIV) en *Leishmania* species.
- Combinatietherapie heeft mogelijk voordelen, met name in endemische gebied.



From Spain with Leishmaniasis

Vragen?

Dank aan patiënte, Jaap van Hellemond en de betrokken AIOS parasitologie bij deze casus.

Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten

Erasmus MC