

Miltefosine: een nieuw geneesmiddel voor leishmaniasis

T.P.C.Dorlo, T.A.Eggelte, J.H.Beijnen en P.J.de Vries*

Zie ook de artikelen op bl. 2686 en 2715.

- De vraag naar een effectief en veilig oraal middel tegen cutane en viscerale leishmaniasis is groot.
- Miltefosine is het eerste orale geneesmiddel dat effectief is tegen verschillende vormen van leishmaniasis, hoewel de mate van effectiviteit per *Leishmania*-soort verschilt.
- Miltefosine is een alkylfosfocholine; het werd oorspronkelijk ontwikkeld als oncolyticum. Het werkingsmechanisme berust waarschijnlijk op interferentie met de synthese en de afbraak van parasitaire membraanlipiden.
- Van de farmacokinetiek van miltefosine is weinig meer bekend dan de lange eliminatiehalfwaardetijd van 7 dagen of langer. De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard.
- Gebruik van miltefosine bij zwangerschap wordt afgeraden.
- In Nederland zijn reeds meer dan 30 leishmaniasispatiënten behandeld met miltefosine.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:2697-701

Leishmaniasis is een infectie die wordt veroorzaakt door parasieten van het genus *Leishmania* en die wordt overgebracht door zandvliegen. De invasieve, eencellige parasieten behoren tot de groep van de flagellaten. De infectie leidt tot intracellulaire amastigootvormen in beenmerg, lever, milt, zogenaamde viscerale leishmaniasis, of in de huid, zogenaamde cutane leishmaniasis. Leishmaniasis komt vooral voor in arme streken in een groot verspreidingsgebied in Zuid-Europa, Azië, Afrika en Latijns-Amerika.¹ In Nederland krijgen artsen in toenemende mate te maken met leishmaniasis als importziekte.²⁻⁴

De standaardbehandeling van viscerale leishmaniasis bestaat uit toediening van een pentavalent antimoonzout, in de vorm van natriumstibogluconaat en meglumineantimoonaat of liposomaal amfotericine B. Deze behandeling wordt ook vaak toegepast bij cutane leishmaniasis. Een nadeel van antimoonpreparaten is dat ze ernstige bijwerkingen kunnen hebben, zoals cardiotoxiciteit, en dat ze parenteraal of, bij cutane leishmaniasis, lokaal dan wel in de afwijking moeten worden toegediend. Bovendien neemt resistentie van de parasiet tegen de standaardtherapie toe, met name in India. Liposomaal amfotericine B wordt beter verdragen, maar dit middel moet ook parenteraal toegediend worden

en het is duur. De vraag naar een effectief, veilig en betaalbaar oraal middel tegen leishmaniasis is daarom groot.

Miltefosine is een nieuw antiparasitair geneesmiddel dat oorspronkelijk werd ontwikkeld als oncolyticum. Het is in verschillende Europese landen geregistreerd voor de lokale behandeling van huidmetastasen van mammacarcinomen (de Franse registratie is bijvoorbeeld te vinden op www.baxter.fr/downloads/oncologie/avis/miltex_mai2005.pdf). Recent werd het als orale formulering in Duitsland geregistreerd voor leishmaniasis en daarmee is het ook in Nederland verkrijgbaar op artsenverklaring.

Miltefosine is het eerste effectieve orale middel tegen leishmaniasis en is de afgelopen jaren in het Academisch Medisch Centrum (AMC) al bij een aantal patiënten gebruikt.⁵

In dit artikel geven wij een overzicht van de historie, de farmacologische eigenschappen en de klinische werkzaamheid van miltefosine.

ONTWIKKELING EN WERKINGSMECHANISME VAN MILTEFOSINE

Ontwikkeling. Miltefosine (hexadecylfosfocholine; $C_{21}H_{46}NO_4P$; figuur) behoort tot de groep van alkylfosfocholinen, die structureel verwant zijn aan biologische membraanlipiden. De ontwikkeling van deze verbindingen als oncolytica kwam op gang na de waarneming van de cytotoxische activiteit van lysofosfatidylcholine. In vivo is het effect van lysofosfatidylverbindingen gering vanwege de snelle afbraak door fosfolipide-metaboliserende enzymen. De alkylfosfocholinen, waaronder miltefosine, zijn echter metabool stabiel.

Miltefosine remt actief de proliferatie van tumorcellen bij verschillende kankermodellen en heeft in vivo een langere halfwaardetijd dan de andere alkylfosfocholinen.⁶ Toepassing van miltefosine als oncolyticum bleef echter

* Namens de Amsterdamse Cutane Leishmaniasis onderzoeksgroep, waarvan de leden aan het einde van dit artikel worden vermeld.

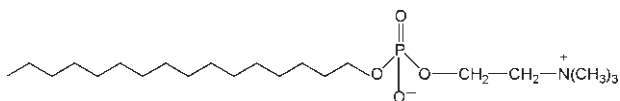
Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Hr.T.P.C.Dorlo, student en onderzoeker; hr.dr.T.A.Eggelte, chemicus; hr.dr.P.J.de Vries, internist-infectioloog.

Slotervaartziekenhuis, afd. Apotheek en Farmacologie, Amsterdam.

Hr.prof.dr.J.H.Beijnen, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog (tevens: Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam).

Correspondentieadres: hr.T.P.C.Dorlo (thomasdorlo@gmail.com).



Structuurformule van miltefosine.

beperkt door de hoge gastro-intestinale toxiciteit bij orale toediening van de vereiste dosis en hematotoxiciteit bij parenterale toediening. Miltefosine is wel geregistreerd voor lokale behandeling in de vorm van een waterige oplossing voor cutane lymfomen en huidmetastasen van mammacarcinomen.⁷

Ongeveer tegelijkertijd met de ontdekking van de anti-neoplastische werking van de alkylfosfocholinen werd aangetoond dat deze structuren ook actief zijn tegen verschillende micro-organismen, met name *Leishmania*-parasieten.⁸ Echter, niet alle *Leishmania*-soorten zijn even gevoelig voor miltefosine; in aflopende volgorde: *L. donovani*, *L. aethiopica*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. panamensis* en *L. major*.⁹

Werkingsmechanisme. Het werkingsmechanisme van miltefosine tegen *Leishmania* is nog niet opgehelderd, maar berust waarschijnlijk op interactie met de synthese en de afbraak van membraanlipiden van cellen en celorganellen.¹⁰ Miltefosine kan in *Leishmania*-amastigoten een proces van celdood induceren, dat lijkt op de apoptose die miltefosine kan veroorzaken in humane tumorcellen, maar het mechanisme is nog niet bekend.¹¹ Miltefosine bezit ook immunomodulerende eigenschappen. Echter, de antiparasitaire werking van miltefosine blijkt niet te verschillen bij proefdiermodellen met verschillende immunodeficiënties. Dit duidt op een directe antiparasitaire werking van miltefosine die niet afhankelijk is van immunomodulatie.^{10, 12}

FARMACOLOGIE, INDICATIES EN DOSERING

Farmacologie. De geringe informatie die over de farmacokinetiek van miltefosine beschikbaar is, is gebaseerd op door de fabrikant verstrekte gegevens.^{13, 14} De resorptie bij de mens is traag, zodat na een enkele dosis de maximale concentratie (T_{max}) pas wordt bereikt 8-24 h na orale inname. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bekend.

Bij dagelijkse toediening van 100 mg/dag aan volwassenen werd na 23 dagen een gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt van 70 µg/ml (uitersten: 24-82). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 150-200 h, dat wil zeggen een dag of 7. Afbraak door fosfolipasen is de belangrijkste wijze van eliminatie; minder dan 0,2% van de toegediende dosis miltefosine wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.¹⁴ In vitro wordt miltefosine in humane hepatocyten langzaam gemetaboliseerd door fosfolipasen, zonder vorming van actieve metabolieten.¹³ Oxidatieve om-

zetting van miltefosine door cytochroom P450(CYP)-isozymen is niet waargenomen. CYP-gemedieerde interacties met andere geneesmiddelen zijn derhalve niet te verwachten.

Indicaties. Miltefosine per orale toediening is geregistreerd voor viscerale en sommige vormen van cutane leishmaniasis in India, Colombia en Duitsland. In Nederland is het middel voor deze aandoeningen op artsverklaring voor te schrijven.

Dosering. Miltefosine is geformuleerd als capsules van 10 en 50 mg voor orale inname. De dagelijkse dosis voor kinderen van 3 jaar en ouder en volwassenen ligt tussen de 1,5 en 2,5 mg/kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 150 mg/dag; hogere doses worden slecht verdragen. De duur van de behandeling is 28 dagen.

KLINISCH ONDERZOEK MET MILTEFOSINE

Viscerale leishmaniasis. Bij volwassen patiënten met viscerale leishmaniasis in India was in fase I/II-onderzoek een dosis van 100-200 mg/dag effectief bij meer dan 95% van de patiënten en deze dosis werd redelijk goed verdragen.^{15, 16} Deze dosering komt overeen met de maximaal verdraagbare dosering gevonden in klinische trials met kankerpatiënten, waarbij deze echter niet effectief genoeg bleek.

In vergelijkend fase III-onderzoek bleek miltefosine even effectief als amfotericine B (tabel).¹⁷ Er zijn geen vergelijkingen gedaan met antimoon, omdat dit in India al minder effectief was dan amfotericine B.

In 2 onderzoeken in India bij kinderen in de leeftijd van 2-11 jaar bij wie de maximale dosis (2,5 mg/kg/dag) werd gegeven, waren effectiviteit en bijwerkingen vergelijkbaar met de resultaten van deze dosis bij volwassenen (zie de tabel).^{18, 19}

Viscerale *Leishmania*-infecties met een onderliggende immuunstoornis zoals aids, lijken een belangrijke indicatie voor miltefosine, omdat standaardtherapie vaak faalt in deze situatie. Bij 39 hiv-patiënten met viscerale leishmaniasis, bij wie behandeling met amfotericine B gefaald had, werd bij 43% genezing waargenomen na behandeling met miltefosine.²¹

Cutane leishmaniasis. Er is enig onderzoek verricht naar de effectiviteit van miltefosine als therapie voor cutane leishmaniasis in Zuid-Amerika. Goede vergelijkende onderzoeken ontbreken en bovendien is niet in alle onderzoeken de parasiet goed geïdentificeerd. De eerste resultaten laten zien dat de effectiviteit van miltefosine tegen *L. panamensis* in Colombia goed is en waarschijnlijk vergelijkbaar is met die van de standaardantimoonbehandeling. Tegen *L. viannia braziliensis* en *L. mexicana mexicana* in Guatamala is de effectiviteit echter veel minder (zie de tabel).^{20, 22}

Miltefosine is inmiddels ook toegepast als behandeling van cutane infecties met *L. major* en *L. tropica*, parasieten van

1e auteur; geneesmiddel	dosering*	aantal patiënten	genezing (in %)	toxiciteit/bijwerkingen
viscerale leishmaniasis (<i>Leishmania donovani</i>)				
Sundar ¹⁷				
miltefosine p.o.	2,5 mg/kg/dag	291 volwassenen	94	braken (38%), diarree (20%), koude rillingen (1%), AST ↑ (17% in week 1), ALT ↑ (1% in week 1), creatinine ↓ (1% in week 1)
amfotericine B i.v.	1 mg/kg q.o.d.	96 volwassenen	97	braken (20%), diarree (6%), koude rillingen (90%), AST ↑ (1% in week 1), ALT ↑ (18% in week 1), creatinine ↑ (35% in week 1)
Sundar ¹⁸				
miltefosine p.o.	1,5 mg/kg/dag	21 kinderen	90	braken (33%), diarree (5%), ALT ↑ (21% in week 1)
miltefosine p.o.	2,5 mg/kg/dag	17 kinderen	88	braken (39%), diarree (17%), ALT ↑ (22% in week 1)
Bhattacharya ¹⁹				
miltefosine p.o.	2,5 mg/kg/dag	79 kinderen	95	braken (26%), diarree (25%), AST ↑ (19% in week 1)
cutane leishmaniasis				
Soto ²⁰				
miltefosine p.o.				
Colombia	2,5 mg/kg	44 volwassenen	91	} braken (32%), diarree (6%), misselijkheid (36%), AST ↑ (8% in week 1), ALT ↑ (10% in week 1), creatinine ↑ (33% in week 1)
Guatemala	2,5 mg/kg	38 volwassenen	53	
placebo p.o.				
Colombia	–	24 volwassenen	38	} braken (5%), diarree (2%), misselijkheid (9%), AST ↑ (18% in week 1), ALT ↑ (11% in week 1), creatinine ↑ (9% in week 1)
Guatemala	–	19 volwassenen	21	

ALT = alanineaminotransferase; AST = aspartaataminotransferase; ↑ = verhoging; ↓ = verlaging; p.o. = per os; q.o.d. = om de dag; i.v. = intraveneus.
*Dosering gedurende 28 dagen.

de Oude Wereld. De nog niet gepubliceerde resultaten van P.P.A.M.van Thiel (AMC, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids, Amsterdam) ondersteunen eerdere experimentele waarnemingen, namelijk dat *L. tropica* goed reageert op behandeling, maar dat *L. major*-infecties langzamer herstellen en soms ook recidiveren.

BIJWERKINGEN/TOXICITEIT EN CONTRA-INDICATIES VAN MILTEFOSINE

Bijwerkingen/toxiciteit. Gastro-intestinale bijwerkingen zijn de meest voorkomende klachten bij behandeling van patiënten met viscerale leishmaniasis met miltefosine. Braken en diarree komen voor bij respectievelijk 40-60% en ongeveer 25% van alle patiënten die behandeld worden met 50-150 mg/dag (zie de tabel). Bij cutane leishmaniasis worden deze bijwerkingen minder vaak waargenomen, misselijkheid wordt echter toch door ongeveer 30% van alle behandelde patiënten met cutane leishmaniasis gerapporteerd (zie de tabel). Licht verhoogde serumcreatininewaarden en verhoogde aspartaat- en alanineaminotransferasewaarden zijn waargenomen in de eerste week van behandeling (zie de tabel).^{17 20 23} Bij mannelijke patiënten is melding gemaakt van tijdelijke impotentie; effect van miltefosine op de humane spermatogenese is echter niet aangetoond.¹³

Contra-indicaties. Het gebruik van miltefosine is door de fabrikant gecontraïndiceerd bij ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Op theoretische gronden is het sjögren-larsson-syndroom, een zeer zeldzame erfelijke stoornis van het vetzuurmetabolisme, ook een contra-indicatie.¹⁴ Proefdieronderzoek heeft reproductieve toxiciteit aangetoond en daarom wordt gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden.¹⁴ Vanwege de zeer lange eliminatiehalfwaardetijd van miltefosine wordt zelfs geadviseerd tot 3 maanden na het staken van miltefosine contraceptie te blijven gebruiken.¹⁵

BESCHOUWING

De beschreven informatie geeft aan dat voor viscerale leishmaniasis uit India, veroorzaakt door *L. donovani*, miltefosine de eerste keuze van behandeling is, in verband met wijdverbreide antimoonresistentie in dit gebied. Bij viscerale *L. infantum*-infecties lijkt miltefosine ook zeer effectief, maar dit is nog weinig onderbouwd. Bij de behandeling van cutane leishmaniasis hangt de effectiviteit van miltefosine vooral af van de soort parasiet en is de plaats van miltefosine in de behandeling minder duidelijk.

Bij het stellen van de indicatie voor behandeling met miltefosine moet men rekening houden met de effectiviteit en de toxiciteit van alternatieve behandelingen. De standaardmedicaties voor leishmaniasis, zoals amfotericine B en de

antimoonpreparaten, hebben een hoge toxiciteit en moeten intraveneus of in de afwijking toegediend worden.

Het grote voordeel van miltefosine op de gangbare therapieën is de orale toediening, waardoor er geen opname nodig is, de werklast van het ziekenhuispersoneel wordt beperkt, de kosten van benodigdheden bij intraveneuze toediening worden vermeden en bovenal de behandeling voor de patiënt gemakkelijker is. Oraal miltefosine wordt redelijk goed verdragen, met als belangrijkste bijwerkingen gastro-intestinale klachten.

Bij gebruik van miltefosine dient men rekening te houden met enkele zaken. Miltefosine is mogelijk teratogeen en foetotoxisch, en gebruik bij zwangerschap wordt afgeraden. Een belangrijk punt is dat miltefosine niet dezelfde effectiviteit heeft tegen de verschillende *Leishmania*-soorten. Daardoor zal het gebruik beperkt zijn tot centra waar klinische en parasitologische expertise is.

In Nederland is miltefosine nog niet de standaardbehandeling voor leishmaniasis. Het is echter wel te verkrijgen op artsverklaring. In het AMC is miltefosine al toegepast bij de behandeling van enkele patiënten met viscerale leishmaniasis en bij meer dan 30 patiënten met cutane leishmaniasis met *L. major* uit Afghanistan, die niet genazen op lokale cryotherapie of therapie met natriumstibogluconaat.

CONCLUSIE

Miltefosine is vooral door de goede effectiviteit, de lagere kosten en de orale toedieningsmogelijkheid eerste keuze van behandeling voor patiënten met viscerale leishmaniasis uit India en het lijkt ook een goede keuze bij viscerale leishmaniasis uit andere streken. Bij cutane leishmaniasis is de ervaring met miltefosine wisselend en is gebruik ervan afhankelijk van de *Leishmania*-(onder)soort, de praktische overwegingen en de effectiviteit van voorafgaande therapieën. Voorlopig is de behandeling van leishmaniasis beperkt tot gespecialiseerde centra voor tropische geneeskunde, zoals het AMC te Amsterdam.

De Amsterdamse Cutane Leishmaniasis onderzoeksgroep bestond verder uit: dr.A.Bart (moleculair bioloog, AMC, afd. Parasitologie), prof.dr.W.R. Faber (dermatoloog, AMC, afd. Dermatologie), dr.T.van Gool (medisch microbioloog, AMC, afd. Parasitologie), prof.dr.P.A.Kager (internist-infectioloog, AMC, afd. Tropische Geneeskunde), drs.W.F.van der Meide (medisch bioloog, Koninklijk Instituut voor de Tropen, afd. Biomedisch Onderzoek), dr.H.D.Schallig (moleculair bioloog, Koninklijk Instituut voor de Tropen, afd. Biomedisch Onderzoek), P.P.A.M.van Thiel (internist-infectioloog, AMC, afd. Tropische Geneeskunde en ministerie van Defensie), dr.H.J.C.de Vries (dermatoloog, AMC, afd. Dermatologie en GGD, cluster Infectieziekten, SOA-polikliniek, Amsterdam), dr.M.van Vught (internist-infectioloog, AMC, afd. Tropische Geneeskunde), J.E. Zeegelaar (dermatoloog, AMC, afd. Dermatologie en Flevoziekenhuis, Almere), C.Aerts (militair arts, Koninklijke Luchtmacht), O.Breek (huisarts, Koninklijke Marine), A.C.Krull (verpleegkundige, ministerie van Defensie).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 september 2006

Literatuur

- 1 Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005;366:1561-77.
- 2 Faber WR, Becht M, Ginkel CJW van, Kaay HJ van der, Vermeer BJ, Kager PA. Cutane leishmaniasis bij 49 patiënten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991;135:229-33.
- 3 Schipper HG, Kager PA, Faber WR, Brakman M. Niet-genezende tropenzweren. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1995;139:601-3.
- 4 Vliet MJ van, Veeken H, Hamminga RY. Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een jongetje met koorts, pancytopenie en een grote milt. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1662-8.
- 5 Vries PJ de, Meide WF van der, Godfried MH, Schallig HD, Dinant HJ, Faber WR. Quantification of the response to miltefosine treatment for visceral leishmaniasis by QT-NASBA. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:1183-6.
- 6 De Castro SL, Santa-Rita RM, Urbina JA, Croft SL. Antiprotozoal lysophospholipid analogues: a comparison of their activity against trypanosomatid parasites and tumor cells. *Mini Rev Med Chem*. 2004;4:141-51.
- 7 Terwogt JM, Mandjes IA, Sindermann H, Beijnen JH, Bokkel Huinink WW ten. Phase II trial of topically applied miltefosine solution in patients with skin-metastasized breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;79:1158-61.
- 8 Croft SL, Seifert K, Duchene M. Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;126:165-72.
- 9 Escobar P, Matu S, Marques C, Croft SL. Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop*. 2002;81:151-7.
- 10 Sindermann H, Croft SL, Engel KR, Bommer W, Eibl HJ, Unger C, et al. Miltefosine (Impavido): the first oral treatment against leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2004;193:173-80.
- 11 Paris C, Loiseau PM, Bories C, Breard J. Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrob Chemother*. 2004;48:852-9.
- 12 Murray HW, Delph-Etienne S. Visceral leishmanicidal activity of hexadecylphosphocholine (miltefosine) in mice deficient in T cells and activated macrophage microbicidal mechanisms. *J Infect Dis*. 2000;181:795-9.
- 13 Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100 Suppl 1:S17-20.
- 14 Berman J. Miltefosine to treat leishmaniasis. *J Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1381-8.
- 15 Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*. 1999;341:1795-800.
- 16 Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia MK, Goyal AK, Mandal AK, Voss A, et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet*. 1998;352:1821-3.

- 17 Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347:1739-46.
- 18 Sundar S, Jha TK, Sindermann H, Junge K, Bachmann P, Berman J. Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:434-8.
- 19 Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis.* 2004;38:217-21.
- 20 Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1266-72.
- 21 Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W. Miltefosine Compassionate Use Program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1520-3.
- 22 Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001;33:E57-61.
- 23 Sundar S, Gupta LB, Makharia MK, Singh MK, Voss A, Rosenkaimer F, et al. Oral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:589-97.

Abstract

Miltefosine: a new therapy for leishmaniasis

- There is a need for a safe and effective oral treatment for cutaneous and visceral leishmaniasis.
 - Miltefosine is the first oral drug that is efficacious against different forms of leishmaniasis, however it is not equally effective against all *Leishmania* species.
 - Miltefosine is an alkylphosphocholine, originally developed for the treatment of cancer. The mechanism of action is probably based on interference with the synthesis and degradation of parasitic membrane lipids.
 - Little is known about the pharmacokinetics of miltefosine; an important characteristic is its long elimination half-life of seven days or longer. The most frequent adverse effects are of gastrointestinal origin.
 - Miltefosine should not be used during pregnancy.
 - Over thirty leishmaniasis patients have already been treated with miltefosine in the Netherlands.
- Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:2697-701