



נייר עמדה

להגדרת מקרה, אבחון וטיפול בליישמניאזיס של העור

מעודכן ליולי 2016

טיפול רפואי:

האיגוד הישראלי לרפואת עור ומין ולכתיבתו שותפים: פרופ' דוד אנק, דר' לירן חורב, דר' יוסי ירושלמי, דר' מיכל סלומון, פרופ' אלי שוורץ, דר' איילת שני-אדיר (פברואר 2015).

הגדרת המקרה, שיטות אבחון ודיווח:

שותפים לכתיבתו: ד"ר לאור אורשן, גב' יעל גלזר, פרופ' צ'ארלס יפה, פרופ' דוד אנק, פרופ' אלי שוורץ, ד"ר מיכל סלומון, פרופ' יוסף אל-און, ד"ר אורלי שגיא, ד"ר בן-שימול, ד"ר ענבל פוקס וד"ר מנור שפריץ.

האגף לאפידמיולוגיה, שירותי בריאות הציבור

פברואר 2016

תוכן עניינים

עמוד

3	רקע כללי
4	מטרות המסמך
5	הגדרת מקרה
6-7	טיפול רפואי
6	כללי
6-7	הטיפולים המקובלים בישראל
7	סיכום
8	בדיקת דגימות למטרות אפידמיולוגיות, במרכז הארצי לליישמניה
8	שיפור הדיווח על מקרי ליישמניאזיס עורי בארץ
9	הרחבת התכנית הלאומית למחקרים קליניים
9	המלצות
9	אבחון
9	טיפול
9	דגימות לאימות
10	שיפור הדיווח על מקרי ליישמניאזיס עורי בארץ
10	הרחבת התכנית הלאומית למחקרים קליניים
11-12	מקורות

מחלת הלישמניאזיס העורית שביטויה הקליני הוא נגעים הפוגעים במראה החיצוני, גורמת לתגובה קשה של החולים והציבור. המחלה המוכרת גם בשמות העממיים "שושנת יריחו" ו"חבורת יריחו" אנדמית בארץ ומשנת 1949 מחייבת הודעה פרטנית. בארץ מוכרים שני מינים של טפילי לישמניה הגורמים ללישמניאזיס עורי. מעגלי ההעברה של שני המינים הם נפרדים, ונבדלים הן במיני חיות המאגר, הן במיני זבוב החול המעבירים (הווקטורים) והן באופי התחלואה. הטפיל *L. major* מועבר על ידי זבוב החול מהמין *P. papatasi* והטפיל *L. tropica* מועבר על ידי זבובי החול מהמינים *P. sergenti* ו-*P. arabicus*. פסמון ומריון המדבר נחשבים לחיות המאגר העיקריות ל-*L. major* בעוד ששפנים הם חיות המאגר המרכזיות ל-*L. tropica*. העברה אנדמית של הטפיל *L. tropica* קיימת סביב הכנרת, באזור גב ההר ביהודה ובשומרון, מרכז הגליל ובקעת כנרת. העברה אנדמית של הטפיל *L. major* קיימת בבקעת בית שאן, הנגב המערבי, הר הנגב והערבה. רוב מקרי הלישמניאזיס העורית בישראל במהלך שנות ה-90 של המאה העשרים נגרמו על ידי הטפיל *L. major*. ההיארעות נעה בין 0.2-7 מקרים ל-100,000

בשני העשורים האחרונים חלה עליה דרמטית בהיארעות המחלה והיא החלה להופיע באזורים בהם לישמניה לא היתה ידועה לפני כן. שיעורי היארעות המחלה ל-100,000 תושבים עלו מ-1.3 ב-2003 ל-4.5 ב-2012 [2,1] בנוסף, חלה עליה בשכיחות לישמניאזיס עורית הנגרמת ע"י *L. tropica* [3] אשר נחשבת למחלה קשה יותר מ-*L. major* הנמשכת זמן ממושך יותר וקשה יותר לריפוי. התפשטות המחלה ליישובים חדשים היא ככל הנראה תוצאה של שינויים במערכות אקולוגיות כתוצאה מפיתוח, שינויים דמוגרפיים ושינויים בשימושי קרקע אשר גרמו ליצירת תנאי מחייה מטיבים ביחס לתנאי הסובב בבית הגידול הטבעי וליצירת בתי גידול מלאכותיים רבים לזבובי חול ולחיות המאגר לטפיל הלישמניה. הרחבת יישובים קיימים והקמת יישובים חדשים מצמצמים מרחקים בין היישובים, ומאיצים ככל הנראה את קצב התפשטות המחלה למקומות חדשים בארץ.

העליה בהיקף התחלואה וההתפשטות של הלישמניאזיס העורית למקומות חדשים היא תופעה כלל עולמית. למרות מאמצים רבים של אנשי מקצוע, מחקר ואנשי שטח בארצות רבות, וחרף משאבים כספיים ניכרים המושקעים בנושא בקנה מידה עולמי, לא קיים בעולם פתרון שורש למניעת מחלה זו, צמצום התפשטותה וטיפול יעיל.

מטרות המסמך

בעקבות העלייה במספר מקרי התחלואה מליישמניאזיס של העור בשנים האחרונות והתרחבותה לאזורים חדשים, הוקמה התכנית הלאומית הבין-משרדית לבחינת דרכי התמודדות עם המחלה ובמקביל, הוגדר מרכז ארצי לליישמניאזיס בהדסה. שיתופי הפעולה במסגרת התכנית הלאומית העלו צרכים מהשטח וחידדו את הצורך לבחון מחדש את דרכי הטיפול במחלה. נייר העמדה נועד תחילה לבחון דרכים לטיפול בליישמניאזיס של העור וגובש ע"י צוות מומחים בנושא. יום העיון לליישמניאזיס של העור שהתקיים באוניברסיטת בן-גוריון ב- 20.4.2015 כחלק מהתכנית הלאומית, העלה את הצורך להרחיב את נייר העמדה גם להיבטים הקשורים לניטור התחלואה: הגדרת מקרה, שיטות אבחון ודיווח למעבדת הייחוס ואופן העברת הדגימות. לנייר העמדה הוספו גם המלצות לדרכי פעולה עתידיות.

הגדרת מקרה

הגדרת מקרה תחלואה בליישמניאזיס עורית מתבססת על אבחון קליני ואבחון מעבדתי.

מקרה מאושר: חולה עם מאפיינים קליניים ותשובה חיוביות מאחת הבדיקות המעבדתיות.

מקרה חשוד: חולה עם מאפיינים קליניים ללא אישור מעבדתי

אבחון קליני: נגע עורי לא כואב, עם אבולוציה ממושכת ונטייה לריפוי איטי אצל חולה

אבחון מעבדתי:

1. **הדגמת אמסטיגוטים בבדיקה מיקרוסקופית של משטח מנגע שנצבע בצבעית גימזה (משטח).** יתרונות: מחיר נמוך, תוצאה מיידית. חסרונות: מאפשרת זיהוי של טפילי ליישמניה, לא מאפשרת זיהוי מין הטפיל. רגישות השיטה אינה גבוהה. נדרשת מיומנות גבוהה וספציפית מטכנאי המעבדה, לא תמיד ניתן לראות במשטח את הטפילים בדגימה מהנגע, בעיקר כאשר מספר הטפילים אינו גדול.
2. **בידוד טפילים בתרבית.** יתרונות: בדיקה מאד ספציפית, ללא תוצאות כוזבות אשר יכולה להתאים לצרכי מחקר על תכונות הטפיל כולל תגובות לטיפולים. חסרונות: רגישות נמוכה. לא בכל המקרים הבידוד מצליח, משך זמן ארוך (מספר שבועות) עד לקבלת תוצאות, מחייבת מומחיות ומיומנות הן בלקיחת הדגימה והן בגידול הטפילים במעבדה. מצריכה מדיום מיוחד.
3. **זיהוי דנ"א של ליישמניה באמצעות בדיקת PCR.** יתרונות: בדיקה בעלת רגישות גבוהה המאפשרת לזהות את מין הטפיל, לקיחת הדגימה פשוטה ולא דורשת מומחיות מיוחדת, הדגימה יציבה בתנאי החדר ואינה מחייבת אמצעי שימור מיוחדים. ניתן לשלוח דגימות למעבדה מכל מרפאה ומחלקה. חסרונות: נכון להיום, הבדיקה לא כלולה בסל הבריאות, למעט עבור חברי קופת חולים כללית. המעבדה הפרזיטולוגית בסורוקה מבצעת אבחון מולקולרי של ליישמניאזיס לכל מבוטחי כללית בארץ וכן לקופות זרות עם הצגת התחייבות מהקופה וללא תשלום מהחולה, אך הדגימה צריכה להישלח בתוך מדיום מיוחד ובקירור לסורוקה. במרכז קובין, עלות הבדיקה כמעט 500 ₪, מוטלת על החולה. הבדיקה פשוטה יותר, מתבצעת על גבי נייר פילטר, לא מצריכה תנאי שימור מיוחדים ונשמרת לזמן רב. ניתן לבצע אותה גם מפרפרט היסטולוגי.
4. **בדיקה היסטולוגית של ביופסיית עור מנגע כולל צביעות ספציפיות.** האבחנה מבוססת על זיהוי טפילים בתוך היסטיוטיטים בצביעת המטוכסילין אאוזין. לעתים לא נראים טפילים אך תגובה גרנולומטוטית עם תאי פלזמה רבים כאשר צביעות PAS וציל נילסן שלילים לפטרת וחיידקים יציבי חומצה מחשידים מאד לאבחנת ליישמניה. יתרונות: ניתנת לביצוע כבדיקה רוטינית בכל ב"ח. רגישות גבוה בידיים של דרמטו-פתולוג או פתולוג כללי מאומן ובעל ניסיון. חסרונות: שיטה פולשנית שדורשת ביופסיה עורית בהרדמה מקומית. לא מאפשרת זיהוי מין הטפיל.

טיפול רפואי

כללי

נגעי לישמניה עורית יחלפו ברוב המקרים גם ללא התערבות תרופתית. נגעים הנגרמים ע"י לישמניה מייג'ור (*L. major*) יחלימו ברובם תוך 6-12 חודשים, ואלו הנגרמים ע"י לישמניה טרופיקה (*L. tropica*) יחלימו ברוב המקרים תוך 24 חודשים. לכן במקרים קלים, בהתאם לרצון המטופל, ניתן להמתין לריפוי עצמי, ללא התערבות רפואית. טיפול רפואי יכול לזרז את ההחלמה ולהקטין הצטלקות. ההתערבות הרפואית יכולה להיות מקומית או סיסטמית.

יש לשקול טיפול סיסטמי כאשר:

1. הנגעים ממוקמים באיזורי גוף בעלי חשיבות אסטטית ופונקציונלית.
2. הנגעים ממוקמים באיזורי גוף שאינם נגישים לטיפול מקומי, כמו סביב העיניים.
3. מספר הנגעים רב.
4. הנגעים עצמם מהווים הפרעה פונקציונלית.
5. טיפול מקומי נכשל.
6. החולה סובל מדיכוי חיסוני.

טיפולים מקומיים: אפשרויות הטיפול המקומי הן רבות, וכוללות: טיפולים פיזיקליים כגון תרמו-תרפיה (thermotherapy), קריו-תרפיה (cryotherapy), אלקטרו-תרפיה (electrotherapy), טיפולי לייזר וטיפולים פוטודינמיים. התרופות המקובלות בטיפול המקומי הן משחת פרומומיצין (paromomycin), והזרקה של אנטימוניום פנטה-ולנטי (pentavalent antimonies) לתוך הנגע.

טיפולים סיסטמיים: בספרות קיימים דיווחים על שימוש ברשימה ארוכה של תרופות כגון: אנטימוניום פנטה-ולנטי (sodium stibogluconate, meglumine antimoniate), אמפוטריצין – B, פנטמידין, אינטרפֶרֶזון (Interferon), ותרופות אנטיפונגליות (azoles). בנוסף קיימים דיווחים על שימוש באלופורינול ופנטוקספילין כטיפול אדג'וונטי בשילוב עם אנטימוניום פנטה-ולנטי. לאחרונה אושרה תרופה נוספת, מילטפוסין (miltefosine) ע"י ה-FDA. תרופה זו נלקחת דרך הפה.

הטיפולים המקובלים בישראל

טיפולים מקומיים

Intralesional sodium stibogluconate (Pentostam[®]). מתן התרופה ללא מיהול, במספר זריקות שניתנות ישירות לתוך הנגע, בכיוונים שונים, מקצה הנגע אל המרכז, עד 0.5 cc לנגע. הטיפול כואב וניתן להקדים לו הזרקה מקומית של לידוקאין. הטיפול ניתן אחת ל 1-3 שבועות, עד שחל שיפור קליני [4]. טיפול בילדים מחייב ביצוע סדציה, ולכן נוטים פחות להשתמש בו באוכלוסיה זו.

Paromomycin (Leshcutan[®]) ointment. מתן במריחה פעמיים ביום, למשך 10-21 יום. טיפול זה נמצא יעיל יותר עבור נגעים הנגרמים ע"י לישמניה מייג'ור מאשר עבור נגעים הנגרמים ע"י לישמניה טרופיקה. תופעת הלוואי

העיקרית היא גירוי קשה של העור. ניתן להפסיק את הטיפול ולמרוח קרם אנטי-דלקתי (למשל אלוקום) עד שהתגובה המקומית שוככת. הטיפול אינו מתאים לנגעים בפנים, בשל דלקת העור שהוא יוצר [5].

חנקן נוזלי. הטיפול ניתן אחת ל 1-2 שבועות, למשך 20 שניות בכל פעם. נדרשים 1-7 טיפולים בהתאם לגודל הנגע. הטיפול יכול לגרום לשינוי גוון העור (היפרפיגמטציה) ואינו מתאים לטיפול בנגעים בפנים ולטיפול בילדים [6].

טיפול פוטודינמי (PDT). ניתן על ידי מריחת משחה המכילה methyl-aminolevulinate/aminolevulinic acid תחת חסימה למשך 3 שעות ולאחר מכן חשיפה למנורות אור אדום. דרושה סדרה של 4-10 טיפולים, בהפרש של שבוע-שבועיים בין הטיפולים [7]. לאחרונה פורסמה עבודה שהראתה שהשיטה יעילה גם כאשר מחליפים את החשיפה למנורות מיוחדות בחשיפה לאור יום. בשיטה זו ניתן לבצע את הטיפול בבית המטופל [8].

טיפולים סיסטמיים

Sodium stibogluconate (Pentostam[®]). מתן תוך ורידי במינון של 20 מג/קג' למשך 21 יום. נחשב ל-GOLD STANDARD לטיפול בלישמניה. לטיפול זה תופעות לוואי רבות [9]. יש צורך בביקורת ובהשגחה צמודה והתרופה ניתנת בד"כ במסגרת אשפוז מלא או אשפוז יום. במחלה הנגרמת ע"י לישמניה מייג'ור ניתן להסתפק לעיתים בקורס של 10 ימי טיפול [10].

Liposomal amphotericin B (AmBisome[®]). מתן תוך ורידי במינון של 3 מג/קג' למשך 5 ימים + יום נוסף כעבור שבוע. יתרונותיו של הטיפול הם משכו הקצר והעדר כמעט מלא של תופעות לוואי. עלותה של התרופה גבוהה, אך מתקזזת בחישוב כללי בשל חיסכון בימי אשפוז. הטיפול מתאים במיוחד לילדים בשל קוצרו היחסי. גם עלות הטיפול בילדים סבירה יותר כיוון שהמינון תלוי במשקל גוף [11].

Miltefosine (Impavido[®]). מתן דרך הפה במינון של 150 מג' (3 כדורים) ליום, למשך 28 ימים. הטיפול אושר על ידי ה-FDA ללישמניה ויסצרלית ול *Leishmania brasiliensis complex* [12,13]. הניסיון במיני הלישמניה הישראלים בטיפול בתרופה זו עדיין מצומצם, אך הטיפול הוכנס לסל הבריאות השנה בהתוויות הבאות: (1) טיפול בלישמניה ויסצרלית (2) טיפול בלישמניה עורית בחולים שמיצו טיפולים קודמים. הטיפול דורש מעקב הדוק אחר משתנים פיזיולוגיים ודיווח על תופעות לוואי.

סיכום

בקביעת טיפול אופטימלי יש לקחת בחשבון את גיל המטופל, מיקום ומספר הנגעים, נגישות למרכזי טיפול, וכן את מין הלישמניה ואת העדפות המטופל. יש לקחת בחשבון שעד כה פורסמו בספרות מחקרים אקראיים ומבוקרים (randomized controlled trials) מועטים, וכן, ששונות איזורית ברגישות הטפיל לתרופות אינה מאפשרת אימוץ אוטומטי של המלצות טיפוליות מן הספרות העולמית לארצנו [14].

בדיקת דגימות למטרות אפידמיולוגיות במרכז הארצי לליישמניה

בשנת 2012 במעמד ראש שרותי בריאות הציבור, אושרה הכרזת המעבדה לבדיקות ליישמניה במכון קובין בהנהלת פרופ' צ'רלס יפה כמרכז הארצי ומעבדת הייחוס לליישמניה. הדגימות לאימות מין הטפיל למטרות אפידמיולוגיות מועברות כיום למרכז הארצי על ידי הרופאים המחוזיים של משרד הבריאות או האחיות האפידמיולוגיות בדיקות אלה מתבצעות ללא תשלום. המעבדות שמבצעות אבחון ראשוני לליישמניה משתמשות בשיטות בדיקה שונות. רובן לא מעביר למרכז הארצי דגימות לאימות, ולא קיים נוהל מחייב להעברת דגימות כאלה. הוסכם כי מכל מקום בו ידועה תחלואה אנדמית בליישמניאזיס עורי, יועברו למרכז הארצי דגימות מחמישה חולים שלפי ממצאי החקירה האפידמיולוגית נדבקו במקום. ממקומות בהם לא היתה ידועה קודם לכן הדבקה אנדמית יועברו דגימות של חמישה חולים שהחקירה האפידמיולוגית שלהם מצביעה על חשד להדבקה מקומית. יועברו דגימות מכל החולים שלא ברור היכן נדבקו או שנדבקו בחו"ל. בידוד טפילים ושמירת תרבויות טפילים נדרשים ממקומות חדשים. כדי להסדיר את נושא העברת הדגימות למרכז, עלה הצורך בכתיבת נוהל מחייב להעברת דגימות מהמעבדות הרפואיות למרכז הארצי. לאור מגוון שיטות האבחון הנהוגות במעבדות השונות, חיוני שהמרכז הארצי יתכן ויבצע השוואה של שיטות האבחון המשמשות את המעבדות השונות ובכלל זה תיקוף או אימות.

שיפור הדיווח על מקרי ליישמניאזיס עורי בארץ

בדומה למצב לגבי מחלות חייבות בדיווח אחרות, חלק ניכר ממקרי התחלואה בליישמניאזיס עורית אינם מדווחים למשרד הבריאות, למרות פניות חוזרות ונשנות לרופאים ולמעבדות האבחון. דיווח על מקרי תחלואה חדשים הוא מסורבל ומגיע באיחור של חודשים רבים לאגף לאפידמיולוגיה. במשך שנים, טופס ההודעה האינדיווידואלית חייב מילוי ידני והועבר ללשכת הבריאות המחוזית או הנפתית רק באמצעות הדואר או בפקס. החקירות האפידמיולוגיות דווחו באותו אופן. במקרה של ליישמניאזיס עורית, קיים חשש כי צורת דיווח זו יוצרת תמונה חלקית ולא מאוזנת על מצב התחלואה ועל הפריסה הגיאוגרפית שלה בארץ. העדר דיווח ממוחשב של ההודעות הראשוניות ושל ממצאי החקירות האפידמיולוגיות מלשכות הבריאות בשילוב עם הרצון לשפר את הדיווח בטווח הקצר במשאבים הקיימים, העלו במהלך העבודה על נייר עמדה זה את היוזמה לבנות טופס הודעה האינדיווידואלית וטופס חקירה אפידמיולוגית בגרסת וורד אשר ניתן להורידם מאתר האינטרנט של משה"ב, למלא אותם במחשב ולשלוח אותם מיידית למייל או לפקס. פתרון זה אמנם מקצר את הליך הדיווח אך נחוץ פתרון לטווח הארוך אשר יאפשר דיווח אוטומטי וישיר ממערכות קופות החולים (מעבדות ורופא מטפל) ובתי החולים למשרד הבריאות.

הרחבת התכנית הלאומית למחקרים קליניים

ישראל היא המדינה המפותחת ביותר מבין המדינות שבהן ליישמניה של העור אנדמית. יחד עם זאת, מוקצים משאבים מועטים בלבד לפיתוח חיסון וטיפולים חדשים למחלה. ההיבטים הקליניים לא נכללו במסגרת התוכנית הלאומית שהחלה באוגוסט 2012. בעקבות יום עיון לרופאים בנושא ליישמניאזיס שנערך ב- 20.4.2015 בהשתתפות מומחים מהתחומים הרלוונטיים, הועלה הצורך במציאת מקורות מימון למחקרים קליניים לפיתוח חיסון, לבחינת טיפולים קיימים ולמציאת טיפולים חדשים.

המלצות

מתוך הדיון עלו מספר נושאים לטיפול. הצוות ממליץ למקבלי ההחלטות לבחון את הנושאים המפורטים להלן ולהכניסם לתוכנית העבודה

אבחון

1. אימוץ בדיקת PCR כשיטת המעבדה הסטנדרטית לאבחון כל חולה בליישמניאזיס ושילובה בסל.
2. השוואה בין שיטות האבחון הנהוגות במעבדות השונות

טיפול

1. הכנסת Liposomal amphotericin B (AmBisome^R) לסל, עבור חולים הסובלים מלישמניה עורית וזקוקים לטיפול סיסטמי.
2. אישור Miltefosine (Impavido^R) כתרופת בחירה ראשונה אצל חולי לישמניה שלא מתאימים לטיפול סיסטמי במתן תוך ורידי או בזריקות לתוך הנגע.

דגימות לאימות

1. למרכז הארצי ללישמניה יועברו דגימות מחמישה חולים מכל יישוב בו ידועה תחלואה אנדמית, ומכל יישוב בו מתגלית תחלואה חדשה
2. העברת הדגימות לאימות מין הטפיל במרכז הארצי תוסדר בנוהל מחייב

שיפור הדיווח על מקרי ליישמניאזיס עורי בארץ

יצירת פלטפורמה מחשובית לדיווח אוטומטי ישיר על אבחנה של מחלות מחייבות בדיווח ממערכת קופות החולים ובתי החולים למשרד הבריאות.

הרחבת התכנית הלאומית למחקרים קליניים

הרחבת התוכנית הלאומית לנושאים הקליניים ומימון מחקרים קליניים לפיתוח חיסון, לבחינת טיפולים קיימים ולמציאת טיפולים חדשים באמצעות "קול קורא" מטעם המדען הראשי של משרד הבריאות ומסגרות אחרות.

1. Gandacu D, Glazer Y, Anis E et al. Resurgence of cutaneous leishmaniasis in Israel, 2001-2012. *Emerg Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):1605-11.
2. Division of Epidemiology, Ministry of Health, Israel.
3. Shani-Adir A, Kamil S, Rozenman D, Schwartz E, Ramon M, Zalman L, Nasereddin A, Jaffe CL, Ephros M. *Leishmania tropica* in Northern Israel: a clinical overview of an emerging focus. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 810-815
4. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Pavlotsky F, Trau H, Schwartz E. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1189-1192
5. Ben Salah A, Ben Messaud N, Guedri E et al. Topical paromomycin with or without gentamycin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 2013; 368: 524-532
6. Mosleh IM, Geith E, Natsheh L, Schonian G, Abotteen N, Kharabsheh S. Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 617-624
7. Van der Snok EM, Robinson DJ, van Hellemond JJ, Neuman HAM. A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 918-922
8. Enk CD, Nasereddin A, Alper R, Dan-Goor M, Jaffe CL, Wulf HC. Cutaneous leishmaniasis responds to daylight-activated photodynamic therapy: Proof-of-concept for a novel self-administered therapeutic modality. *Br J Dermatol* 2014 [ePub ahead of print]
9. Herwaldt BL, Berman J. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 296-306
10. Wortmann G, Scott Miller R, Oster C, Jackson J, Aronson N. 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 State military personnel. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 261-267
11. Solomon M, Pavlotsky F, Leshem E, Ephros M, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 973-977
12. Machado PRL, Penna G. Miltefusine and cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 141-43

13. Killingley B, Lamb LEM, Davidson RN. Miltefosine to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica*. *Annals Trop Med Parasitol* 2009; 103: 171-175
14. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1, 1-116