

## **Hinweise zur Therapie von Lassafieber**

Stand: November 2023

### **Für den STAKOB erarbeitet von:**

Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Nils Kellner, Robin Kobbe, Till Koch, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Michael Seilmaier, Stefan Schmiedel, Miriam Stegemann, Timo Wolf

### **Unter Mitwirkung von:**

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V. (DTG)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM)

Institut für Virologie der Universität Marburg

### **Kontakt:**

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: [stakob@rki.de](mailto:stakob@rki.de)

Website: [www.stakob.rki.de](http://www.stakob.rki.de)

## Hinweise zur Therapie des Lassafiebers

### Allgemeine Hinweise

Das Lassafieber, verursacht durch das Lassavirus, das zur Familie der Arenaviridae zählt, ist nach einer Stadt im Nordosten Nigerias benannt, in der die Erkrankung erstmalig 1969 beschrieben wurde ([RKI - RKI-Ratgeber - Lassafieber](#)). Lassaviren sind polymorph und relativ labil, und können zum Beispiel durch Erhitzen auf 60°C inaktiviert werden.

Das Lassafieber ist in mehreren Ländern Westafrikas endemisch. Es gibt zwei bekannte teilweise Ländergrenzen überschreitende [Endemiegebiete](#), in denen die Erkrankung überwiegend saisonal während und insbesondere zu Beginn und zum Ende der Trockenzeit (November bis Mai) auftritt: in Sierra Leone, Guinea, Liberia und in Nigeria (Garry, 2022). In anderen westafrikanischen Ländern (z.B. Elfenbeinküste, Ghana, Togo, Benin, Mali, Burkina Faso) wurden ebenso saisonal Lassavirus-Infektionen beschrieben (Bell-Kareem et al., 2021).

Importierte Krankheitsfälle in nicht-endemischen Ländern sind möglich, insbesondere während der saisonalen Häufung, und sollen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Das natürliche Hauptreservoir des Lassavirus ist die afrikanische Vielzitzenmaus (*Mastomys natalensis*), die bei einer Infektion selbst nicht erkrankt, jedoch zur Übertragung des Virus beiträgt. Sie ist in ganz Afrika südlich der Sahara vorrangig in Dörfern verbreitet. Infizierte Nagetiere scheiden das Virus lebenslang in sehr hoher Konzentration vor allem im Urin aus.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der Regel durch kontaminierte Nahrungsmittel, aber ist auch durch Verzehr von Nagetieren möglich (Duono et al., 2021; Ter Meulen et al., 1996). Das Virus kann auch über verletzte Haut sowie über eine intakte Schleimhaut oder als Staubpartikel (Aufwirbelung von Tierkot durch Wind oder Reinigungsaktivitäten) über die Atemwege in den Körper gelangen. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist bei Kontakt mit Blut, Gewebe, Sekreten und Ausscheidungen von mit dem Lassavirus infizierten Personen möglich. Bei hoher Viruslast ist über Speichel bzw. Rachensekret bei engem Krankenkontakt eine Ansteckung auch über Husten oder tröpfchengenerierende Prozeduren (z.B. Bronchoskopie) möglich. Weiterhin kann das Virus auch durch sexuellen Kontakt und diaplazentar übertragen werden.

Die Inkubationszeit beträgt meistens 6 bis 21 Tage nach Exposition (Garry, 2022). Kürzere Inkubationszeiten, z.B. zwei Tage, wurden auch beobachtet (Asogun et al., 2019). Vor Symptombeginn sind Infizierte nicht infektiös. In den ersten Tagen nach Symptombeginn ist die Virämie noch gering, so dass in dieser Phase das Ansteckungsrisiko ebenfalls gering ist. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen von Lassavirus werden bei Lassafieber hauptsächlich im medizinischen Kontext (nosokomiale Übertragungen) berichtet. Diese erfolgen in der Regel durch direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten schwer erkrankter Patienten oder Verstorbener. Während der Konvaleszenzphase (3-12 Wochen nach Symptombeginn) kann replikationsfähiges Virus in Körperflüssigkeiten wie Urin oder Sperma nachgewiesen werden und Infizierte bleiben in dieser Zeit infektiös. Das replikationsfähige Lassavirus kann in Körperflüssigkeiten bis zu mehreren Monaten nachweisbar sein (Thielebein et al., 2022). Ebenso sind Laborinfektionen durch Kontakt mit infektiösem Material möglich.

### Klinisches Bild

Die meisten Lassavirus-Infektionen verlaufen mild oder asymptomatisch, was auch die hohe Seroprävalenz der Bevölkerung in Endemiegebieten erklärt. Ca. 20% der Infizierten entwickeln Symptome, davon wiederum 20% so schwer, dass eine Krankenhauseinweisung notwendig wird; und ca. 1% der Infizierten verstirbt am Lassafieber ([https://cepi.net/research\\_dev/priority-diseases/](https://cepi.net/research_dev/priority-diseases/)). Bei Patientinnen und Patienten im Krankenhaus beträgt die Letalität 15 – 20%. Bei

Krankenhaus-erworbenen Infektionen scheint die klinische Penetranz und Schwere der Erkrankung deutlich höher zu sein mit Mortalität bis 30% (Dan-Nwafor et al., 2019).

Besondere Risikogruppen umfassen Schwangere im 3. Trimenon und Neugeborene.

Der Krankheitsverlauf ist durch einen schleichenden Beginn mit Fieber und unspezifischen grippeähnlichen und gastrointestinalen Symptomen, wie retrosternalen Schmerzen, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, ausgeprägten Myalgien, Husten, Übelkeit und Erbrechen gekennzeichnet. Relativ spezifisch ist eine schmerzhaft ulzerierende Pharyngitis, z.T. mit Glottisödem. Gelegentlich wird ein makulopapuläres Exanthem gesehen. Klinisch kann das Bild eines akuten Abdomens auftreten. Als Vorzeichen für einen schweren Verlauf gelten ab der zweiten Krankheitswoche Ödeme der Augenlider und des Gesichtes, Zeichen einer allgemeinen Blutungsneigung, Pleura- und Perikardergüsse sowie Bradykardie und Hypotonie. Neurologische Symptome (Krampfanfälle, meningeale Zeichen, Koma, etc) sind auch relativ häufige Symptome bei schwer erkrankten Lassa-Patientinnen und Patienten (Wolf et al., 2020).

Eine Übersicht der möglichen Symptome gibt die Tabelle 1 wieder.

**Tabelle 1. Mögliche Symptome oder Befunde bei Lassa-Virus-Infektion, Beispiele** (adaptiert nach [Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the front-line health workers.](#)).

<b>Hauptsymptom: Fieber &gt;38°C über &lt;3 Wochen</b>	
weitere Hauptsymptome/-befunde (Beispiele):	Nebensymptome/-befunde (Beispiele):
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutung</li> <li>▪ Hals- oder Nackenödem</li> <li>▪ Ulzerierende Pharyngitis, z.T. mit Glottisödem</li> <li>▪ Konjunktivitis oder subkonjunktivale Hämorrhagie</li> <li>▪ Augenlidödem</li> <li>▪ Spontanabort</li> <li>▪ Makulopapulöser Ausschlag oder Petechien</li> <li>▪ neuer Tinnitus oder Hörminderung</li> <li>▪ persistierende Hypotension</li> <li>▪ neurologische Symptome</li> <li>▪ erhöhte Transaminasen, insbesondere AST&gt;ALT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ thorakale oder retrosternale Schmerzen</li> <li>▪ Husten</li> <li>▪ Diarrhoe</li> <li>▪ Übelkeit oder Erbrechen</li> <li>▪ Generalisierte Myalgie oder Arthralgie</li> <li>▪ Kopfschmerzen</li> <li>▪ ausgeprägte Schwäche</li> <li>▪ Pleura- oder Perikardergüsse</li> <li>▪ Proteinurie</li> <li>▪ Leukopenie &lt;4000/μL</li> <li>▪ Brustschwellungen bei Schwangeren</li> </ul>

Der Tod tritt im Durchschnitt 12 Tage nach Krankheitsbeginn im irreversiblen Schockzustand mit Organversagen, Hypovolämie und Anurie ein. Das Zentralnervensystem kann mit einer Enzephalopathie beteiligt sein, die sich mit Krämpfen oder Somnolenz bis zum Koma manifestiert. Eine Infektion in der Schwangerschaft mit Infektion des Fötus führt sehr häufig zum intrauterinen Tod und verschlechtert die Prognose der Mutter.

Zu Langzeitkomplikationen nach ausgeheilte schwerer Erkrankung gehören u.a. Nierenschädigungen, Hörverlust und weitere neurologische Schäden.

### Verdachtsfalldefinition

Ein Verdacht auf Lassafieber ergibt sich bei passender klinischer Symptomatik und entsprechender Anamnese.

Eine bekannte oder mögliche Exposition in den vergangenen 21 Tagen ist zu erfragen (Tabelle

2). Eine Rücksprache mit einem STAKOB-Behandlungs- und Kompetenzzentrum ist dringend angeraten (Kontakt Daten: [www.stakob.de](http://www.stakob.de)).

**Tabelle 2. Anhaltspunkte für eine Exposition gegenüber dem Lassavirus** (bis zu drei Wochen (21 Tage) vor Krankheitsbeginn), **Beispiele** (adaptiert nach [Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the front-line health workers.](#)).

### Wichtigste Risikofaktoren für eine Exposition gegenüber dem Lassavirus (Beispiele)

- Aufenthalt in einem Endemiegebiet oder in einem Gebiet, in dem in den vergangenen zwei Monaten Lassafieber-Fälle aufgetreten sind, v.a. ländliche Regionen, einfache Behausung
- Kontakt zu an Lassafieber Erkrankten oder Verstorbenen (z.B. Begräbnisteilnahme mit Kontakt zu Leichnam)
- ungeschützte Sexualkontakte in einem Endemiegebiet oder mit einem/einer Reisenden aus einem Endemiegebiet
- Kontakt zu Reisenden aus Endemiegebieten bzw. zu deren Körperflüssigkeiten
- Tierkontakte während der Reise (Nagetiere und deren Exkremete)
- Mögliche berufliche Exposition

**Ein begründeter Verdachtsfall wird gemeinsam mit dem Amtsarzt des für die Anordnung einer Absonderung zuständigen Gesundheitsamtes ausgesprochen** (siehe [IfSG §30](#)). Zuständig ist das Gesundheitsamt, in dessen Bezirk sich die betroffene Person derzeit aufhält oder zuletzt aufhielt (z.B. am Ort der Vorstellung des Patienten/der Patientin in der Rettungsstelle/Notaufnahme) ([www.rki.de/mein-gesundheitsamt](http://www.rki.de/mein-gesundheitsamt); siehe auch [IfSG §9](#)).

### Differentialdiagnosen

Die infrage kommenden häufigsten Differentialdiagnosen können in Abhängigkeit ihrer Risikofaktoren sehr vielfältig sein und beinhalten vor allem Malaria, aber auch Denguefieber, Shigellose und Typhus, fulminante Hepatitis, Rickettsiosen, Leptospirose, Hantavirusinfektionen, Rückfallfieber durch Borrelien, Meningokokkeninfektionen, schwere Gruppe A-Streptokokken-Infektionen, *Toxic Shock Syndrome* durch Streptokokken oder Staphylokokken, oder andere hämorrhagische Fieber (z.B. Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber, Gelbfieber, Ebola oder Marburgfieber).

### Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist Speziallaboratorien vorbehalten. In Deutschland wird eine Lassavirus-Diagnostik im [Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin \(BNITM\)](#), im [Institut für Virologie der Universität Marburg](#) sowie am [Robert Koch-Institut im Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene \(ZBS\)](#) durchgeführt.

Die Laboruntersuchung auf Lassaviren darf bei einem begründeten Verdacht auf Lassafieber orientierend in einem geeigneten Labor der Schutzstufe 3 (S3-Labor) erfolgen. Bei bestätigter Lassavirusinfektion muss die Laboruntersuchung in einem Schutzstufe 4-Labor (S4-Labor) durchgeführt werden. Lassavirus kann in Blut, Speichel (inkl. Rachenabstrich), Urin, Liquor und Pleuraflüssigkeit nachgewiesen werden.

Weiterführende Hinweise zur Diagnostik finden sich im [RKI-Ratgeber zu Lassafieber](#).

### Hinweise zur Therapie

Gegen Lassafieber gibt es weder Therapeutika noch Impfstoffe mit einem nachgewiesenen klinischen Nutzen. In Deutschland gibt es keine zugelassenen Arzneimittel zur kausalen Behandlung von Lassafieber.

Von großer Bedeutung ist daher die symptomatische Therapie des Erkrankten (supportive Therapie, Überwachung der Vitalfunktionen, Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, Behandlung komplizierender Superinfektionen usw.).

Es gibt Hinweise auf die Wirksamkeit des Nukleosidanalogons Ribavirin. In einer mit methodischen Schwächen behafteten, frühen Studie zeigte sich ein zeitabhängiger Effekt, (McCormick et al., 1986): Insbesondere bei Anwendung in den ersten sechs Tagen nach Auftreten von Fieber wurde in der Studie Mortalität reduziert. Systematische Reviews stellen den Nutzen von Ribavirin bei mild-moderatem Lassafieber stark in Zweifel und werfen bei schwerem Krankheitsbild die Frage nach Qualität der zugrundeliegenden Studie auf (Eberhardt et al., 2019; Cheng et al., 2022). Eine erneute Analyse der historischen Daten von McCormick et al. zeigte zudem, dass nur die Patientinnen und Patienten von der Behandlung mit Ribavirin profitiert haben, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes eine Transaminasenerhöhung mit ALT>150 IU/l aufgewiesen haben. Bei ALT<150 IU/l war die Behandlung mit Ribavirin sogar nachteilig (Salam et al., 2021; Eberhardt et al., 2019).

Der potenzielle Wirkmechanismus von Ribavirin ist nicht abschließend geklärt. Es wird eher eine immunmodulierende als eine antivirale Aktivität von Ribavirin postuliert. Aktuelle pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Zeit über der halbmaximalen Hemmkonzentration ( $IC_{50}$ ) nach der hochdosierten i.v. Gabe von Ribavirin kurz war und sich trotzdem Marker von Zellschädigung wie Transaminasen verbesserten (Groger et al., 2023). Bei oraler Gabe von Ribavirin ist das Erreichen ausreichend hoher Wirkspiegel sehr unwahrscheinlich, so dass nur eine intravenöse Anwendung für den Einsatz erwogen werden sollte. Allerdings ist diese Formulierung von Ribavirin als Fertigarzneimittel in Deutschland und in der Europäischen Union nicht oder sehr eingeschränkt verfügbar.

Trotz dieser insgesamt unzureichenden Evidenz für eine allgemeine Empfehlung findet Ribavirin als experimentelles Therapeutikum Anwendung bei der Behandlung von Lassafieber. Aktuell werden klinische Studien durchgeführt, die als Ziel haben, die Datenlage zu verbessern.

Tierexperimente (mit Cynomolgus-Makaken, Mäusen und Meerschweinchen) legen einen möglichen therapeutischen Nutzen von Favipiravir nahe (Rosenke et al., 2018, Safronetz et al., 2015), auch in Kombination mit Ribavirin (Oestereich et al., 2015). Im Menschen erfolgte bisher kein Wirksamkeitsnachweis, in Einzelfällen kam es unter Favipiravir und Ribavirin zur klinischen Verbesserung (Raabe et al., 2017). Weitere antivirale Substanzen und neutralisierende monoklonale Antikörper-Präparate (auch für die Postexpositionsprophylaxe) befinden sich in Entwicklung.

Der Nachweis der Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma konnte bisher noch nicht erbracht werden.

Tabelle 3. Therapieoptionen bei Lassafieber

**Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen.**

**Die Substanzen sind für die Therapie des Lassafiebers in Deutschland nicht zugelassen.**

**Es handelt sich dann um einen Off-Label-Use bzw. um einen individuellen Heilversuch, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.**

	Arzneimittel	
	Ribavirin	Favipiravir
Dosierung	<p><u>Erwachsene:</u></p> <p>initial: 30 mg/kg KG i.v. (max. 2g)* (d1), dann: 15 mg/kg KG (max. 1g)* alle 6 h für 4 d (d1-d4), dann: 7,5 mg/kg KG (max. 0,5g)* alle 8 h für 6 d (d5-d10)<sup>2</sup></p> <p>alternativ (sog. Irrua-Schema)<sup>3</sup>: initial: 100 mg/kg i.v. (max. 7g)* (d1), dann: 25 mg/kg KG q.d. für 6 d (d2-d7), dann 12.5 mg/kg KG q.d. für 3 d (d8-d10)</p> <p>* Dosisreduktion bei CreaCl&lt;50 ml/min</p>	<p><u>Erwachsene:</u></p> <p><i>Dosierung bei Kombinationstherapie mit Ribavirin, basierend auf Fallpublikation<sup>4</sup>:</i> initial: 2000 mg p.o., dann 1200 mg alle 12 h für 4 d</p> <p><i>Dosierung in Monotherapie, analog zu JIKI-Studie bei Ebolafieber (gewichtsadaptiert, s. auch Dosierung bei Kindern)<sup>5</sup></i> <b>&gt;55 kg:</b> initial: 2400 mg p.o., dann 2400 mg p.o. nach 8 h, dann 1200 mg p.o. nach 8 h, dann d2-10 1200 mg p.o. alle 12 h</p>
	<p><u>Schwangere und Stillende:</u></p> <p><b>Gabe nur nach strenger Indikationsstellung und individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung</b> (siehe relative KI). Dosierung analog zu der bei Erwachsenen</p>	<p><u>Schwangere und Stillende:</u></p> <p><b>Gabe nur nach strenger Indikationsstellung und individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung</b> (siehe relative KI). Dosierung analog zu der bei Erwachsenen</p>
	<p><u>Kinder:</u></p> <p><b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen- Abwägung.</b></p> <p>Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen</p>	<p><u>Kinder:</u></p> <p><b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen- Abwägung.</b></p> <p><i>Dosierung in Monotherapie analog zu JIKI-Studie bei Ebolafieber, gewichtsadaptiert<sup>6</sup>:</i></p> <p><b>10–15kg:</b> d1: 500 mg p.o., dann 500 mg p.o. nach 8 h, dann 200 mg p.o. nach 8 h, d2-d10: 200 mg p.o. alle 8 h</p> <p><b>16–21kg:</b> d1: 800 mg p.o., dann 800 mg p.o. nach 8 h, dann 400 mg p.o. nach 8 h, d2-d10: 400 mg p.o. alle 12 h</p> <p><b>22–35kg:</b> d1 1200 mg p.o., dann 1200 mg p.o. nach 8 h, dann 600 mg p.o. nach 8 h, d2-d10: 600 mg p.o. alle 12 h</p>



		<p><b>36–45kg:</b> d1: 1600 mg p.o., dann 1600 mg p.o. nach 8 h, dann 800 mg p.o. nach 8 h, d2-d10: 800 mg p.o. alle 12 h</p> <p><b>46–55kg:</b> d1: 2000 mg p.o., dann 2000 mg p.o. nach 8 h, dann 1000 mg p.o. nach 8 h, d2-10: 1000 mg p.o. alle 12 h</p> <p><b>&gt;55kg:</b> d1: 2400 mg p.o., dann 2400 mg p.o. nach 8 h, dann 1200 mg p.o. nach 8 h, dann d2-10 1200 mg p.o. alle 12 h (wie bei Erwachsenen)</p> <p><i>Keine Daten zu Kombinationstherapie mit Ribavirin.</i></p>
<b>Wichtige Hinweise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- orale Gabe führt wahrscheinlich nicht zum Aufbau von ausreichenden Wirkspiegeln. Zu diskutieren nur in Ausnahmefällen, solange i.v. Formulierung nicht verfügbar).</li> </ul> <p><u>Dosierung:</u> initial 2 g, dann 1 g alle 6 h für 4 d, dann 0,5 g alle 6 h für 6 d<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i.v. Fertigarzneimittel in Deutschland und in der Europäischen Union nicht oder nur sehr eingeschränkt verfügbar, kann in ausgewählten Apotheken im Rahmen einer Rezeptur aus der Trockensubstanz hergestellt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- orale Formulierung in Deutschland nur eingeschränkt verfügbar</li> <li>- schlechte Bioverfügbarkeit, daher Einnahme großer Tablettenmengen erforderlich. Cave: Compliance i.v. Formulierung nicht zugelassen in präklinischen Studien (Cynomologus Affen)<sup>6</sup>: initial: 300 mg/kg KG i.v. 1x/d für 4 d, dann 300 mg/kg KG i.v. 2x/d d 5-17</li> </ul>
<b>Kontraindikationen und häufigste Nebenwirkungen (NW)<sup>1</sup></b>	<p><u>Strenge Indikationsstellung</u> (individuelle Nutzen-/Risiko-Abwägung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft oder Verdacht auf eine Schwangerschaft sowie Stillzeit (Teratogenität und Embryotoxizität in Tierstudien, Übergang in Muttermilch)**</li> <li>- Kinder (formell keine Kontraindikation lt. Fachinformation<sup>1</sup>, aber individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung im Kontext von Lassafieber)</li> <li>- bekannte Überempfindlichkeit</li> <li>- schwere Anämie oder Hämoglobinopathie</li> <li>- koronare Herzkrankheit</li> <li>- schwere Niereninsuffizienz</li> <li>- dekompensierte Leberinsuffizienz</li> </ul> <p>NW:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reversible hämolytische Anämie (Hämoglobin- und Bilirubin-Kontrollen)</li> </ul>	<p><u>Strenge Indikationsstellung</u> (individuelle Nutzen-/Risiko-Abwägung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft oder Verdacht auf eine Schwangerschaft sowie Stillzeit (Teratogenität und Embryotoxizität in Tierstudien, Übergang in Muttermilch)**</li> <li>- Kinder (Höhere Nebenwirkungsrate und kein nachgewiesener Nutzen auch bei Studien zu anderen Indikationen, z.B. bei COVID-19)</li> <li>- bekannte Überempfindlichkeit</li> </ul> <p>Favipiravir sollte bei folgenden Patienten <u>mit Vorsicht</u> angewendet werden:</p> <p>Patienten mit Gicht oder Gicht in der Anamnese Hyperurikämie</p> <p>NW:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schock, Anaphylaxie</li> <li>- Lungenentzündung</li> <li>- Hepatitis</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypomagnesämie</li> <li>- Transaminasenerhöhung</li> <li>- Bradykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom</li> <li>- Akutes Nierenversagen</li> <li>- Leukopenie, Thrombopenie</li> <li>- Neurologische und psychiatrische Symptome (Bewusstseinsstörungen, abnormales Verhalten, Delirium, Halluzination, Wahn)</li> <li>- hämorrhagische Kolitis</li> <li>- Herzrhythmusstörungen</li> </ul> <p>Kein nachgewiesener Nutzen auch bei Studien zu anderen Indikationen, z.B. bei COVID-19<sup>7</sup></p>
--	--	--

<sup>1</sup> basierend auf Informationen aus den Fachinformationen für [Ribavirin](#) und [Favipiravir](#) sowie Muller et al. 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168122/pdf/PHAR-27-494.pdf> .

<sup>2</sup> Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for front-line care workers. World Health Organization 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549608>

<sup>3</sup>Asogun et al. 2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23029594/>

<sup>4</sup>Raabe et al. 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682919/pdf/nihms904566.pdf>

<sup>5</sup> Bouazza et al. 2015 Favipiravir for children with Ebola. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706078/>

<sup>6</sup> Rosenke et al. 2018, <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/9/pdfs/18-0233.pdf>

<sup>7</sup> Fallberichte über Anwendung bei anderen Indikationen weisen auf keine wesentlich erhöhte Toxizität hin, Tirmikçioğ lu 2022 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211521010009> ), Ertem et al. 2022 ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9136192/pdf/404\\_2022\\_Article\\_6615.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9136192/pdf/404_2022_Article_6615.pdf) )

\*\* Kontrazeption bis zu 6 Mo nach Therapie. Bei Schwangerschaft zusätzliche gynäkologische Verlaufskontrollen (inkl. ggf. Geburt in einem neonatologischen Zentrum) und bei Stillenden regelmäßige pädiatrische Verlaufskontrollen zu empfehlen

## Weiterführende Hinweise zur Postexpositionsprophylaxe

Lassafieber hat eine relativ niedrige Rate an Sekundärinfektionen. Dennoch sollte nach einer relevanten Exposition (Tabelle 2) eine Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden (Tabelle 4). Der Gebrauch von PEP sollte allerdings bei nicht nachgewiesener Wirksamkeit und hoher Toxizität von Ribavirin sehr restriktiv sein.

Bei beruflicher Exposition können folgende Kriterien eine mögliche Indikation für eine PEP darstellen (Bausch et al., 2010):

- Durchdringung der Haut mit einem kontaminierten scharfen Instrument (z. B. Nadelstichverletzung),
- Kontamination von Schleimhäuten oder verletzter Haut mit Blut oder Körpersekreten (z. B. Blutspritzer in Augen oder Mund),
- Teilnahme an Notfallmaßnahmen (z. B. Wiederbelebung nach Herzstillstand, Intubation oder Absaugen) ohne Verwendung geeigneter persönlicher Schutzausrüstung
- längerer (d. h. stundenlang) und ständiger Kontakt in einem geschlossenen Raum ohne Verwendung geeigneter persönlicher Schutzausrüstung (z. B. ein Mitarbeiter des Gesundheitswesens, der einen Patienten bei einer medizinischen Evakuierung begleitet).

Bei der Berechnung des Infektionsrisikos soll beachtet werden, dass Lassavirus-Titer in Blut und Körpersekreten mit der Schwere der Erkrankung korrelieren. Indiziert ist die Postexpositionsprophylaxe bei Personen mit hohem Expositionsrisiko. Ribavirin ist auch für den Einsatz als PEP nicht zugelassen. Klinische Wirksamkeitsnachweise stehen auch hier aus.

Bei Entscheidung für eine PEP sollte diese so schnell wie möglich, spätestens 48 Stunden nach Exposition, über einen Zeitraum von 10 Tagen angewendet werden.

Alle Kontaktpersonen sollen beraten und 21 Tage nach der Exposition lang überwacht werden. Bei Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder anderen klinischen Symptomen innerhalb von 21 Tagen nach der letzten



möglichen Exposition soll bei Kontaktpersonen ein PCR-Test auf Lassafieber durchgeführt werden.

#### Tabelle 4. Postexpositionsprophylaxe des Lassafiebers

**Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen.**

**Ribavirin ist für die Postexpositionsprophylaxe des Lassafiebers in Deutschland nicht zugelassen. Es handelt sich um einen Off-Label-Use, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.**

Patientenkategorie	Postexpositionsprophylaxe (PEP)
	Ribavirin
Erwachsene	<p>initial: 35 mg/kg KG p.o. (max. 2,5g)** (d1), dann: 15 mg/kg KG p.o. (max. 1g)* alle 8 h für 4 d (d1-d10)<sup>1</sup></p> <p><u>Bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf auch i.v.-Dosierung erwägen:</u> initial (loading-dose): 100mg/kg KG i.v. in 2 Dosen: 2/3 der Dosis zu Beginn und 1/3 der Dosis nach 8 h, dann: 25mg/kg KG i.v. d 1-4 (beginnend 24 h nach der Gabe der 2/3 der loading-dose) d 1-4, dann 12.5mg/kg KG i.v. d 5-7<sup>2</sup></p> <p><u>PEP-Dauer:</u> 10 Tage p.o. (7 Tage i.v.)</p> <p>* Dosisreduktion bei CreaCl&lt;50 ml/min</p>
Schwangere und Stillende	<p><b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen- Abwägung**</b> Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen</p> <p>**Kontrazeption bis zu 6 Mo nach PEP. Bei Schwangerschaft zusätzliche gynäkologische Verlaufskontrollen (ggf. Geburt in einem neonatologischen Zentrum) und bei Stillenden regelmäßige pädiatrische Verlaufskontrollen zu empfehlen</p>
Kinder	<p><b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen- Abwägung.</b> Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen</p>
	<b>Impfung</b>
	<b>Ein Impfstoff ist nicht verfügbar.</b>

<sup>1</sup> Bausch et al. 2010, <https://academic.oup.com/cid/article/51/12/1435/317088>

<sup>2</sup> Nigeria Centre for Disease Control (NCDC) National Guidelines for Lassa Fever Case Management, 2018, [https://ncdc.gov.ng/themes/common/docs/protocols/92\\_1547068532.pdf](https://ncdc.gov.ng/themes/common/docs/protocols/92_1547068532.pdf)

#### Präexpositionsprophylaxe

Ein Impfstoff gegen Lassafieber existiert derzeit noch nicht. Es gibt einige Impfstoffkandidaten in unterschiedlichen Entwicklungsphasen (siehe [https://cepi.net/research\\_dev/our-portfolio/](https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/)).

**Hinweis**

*Der STAKOB veröffentlicht als unabhängiges Gremium eigenverantwortlich Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen bei hochkontagiösen und lebensbedrohlichen Erkrankungen. Die Stellungnahmen beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, Informationen renommierter Gesundheitsinstitutionen und den Erfahrungswerten des STAKOB. Ihre Anwendbarkeit ist individuell zu prüfen.*

## Quellenverzeichnis und weitere Literatur

Asogun DA, Adomeh DI, Ehimuan J, et al. Molecular diagnostics for lassa fever at Irrua specialist teaching hospital, Nigeria: lessons learnt from two years of laboratory operation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1839. doi: 10.1371/journal.pntd.0001839. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23029594; PMCID: PMC3459880.

Asogun DA, Günther S, Akpede GO, et al. Lassa Fever: Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Management and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):933-951. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.002. PMID: 31668199.

Bausch DG, Hadi CM, Khan SH, et al. Review of the literature and proposed guidelines for the use of oral ribavirin as postexposure prophylaxis for Lassa fever. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 15;51(12):1435-41. doi: 10.1086/657315. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21058912; PMCID: PMC7107935.

Bell-Kareem, A.R., Smither, A.R. (2021). Epidemiology of Lassa Fever. In: Garry, R. (eds) *Lassa Fever: Epidemiology, Immunology, Diagnostics, and Therapeutics. Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 440. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/82\\_2021\\_234](https://doi.org/10.1007/82_2021_234)

Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):603-604. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60232-X. PMID: 25706078.

Cheng HY, French CE, Salam AP, et al. Lack of Evidence for Ribavirin Treatment of Lassa Fever in Systematic Review of Published and Unpublished Studies<sup>1</sup>. *Emerg Infect Dis*. 2022 Aug;28(8):1559-1568. doi: 10.3201/eid2808.211787. PMID: 35876478; PMCID: PMC9328902.

Dan-Nwafor CC, Ipadeola O, Smout E, et al. A cluster of nosocomial Lassa fever cases in a tertiary health facility in Nigeria: Description and lessons learned, 2018. *Int J Infect Dis*. 2019 Jun; 83:88-94. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.030. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30930184.

Douno M, Asampong E, Magassouba N, et al. Hunting and consumption of rodents by children in the Lassa fever endemic area of Faranah, Guinea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 17;15(3):e0009212. doi: 10.1371/journal.pntd.0009212.

Eberhardt KA, Mischlinger J, Jordan S, et al. Ribavirin for the treatment of Lassa fever: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019 Oct; 87:15-20. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.015. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31357056.

Fichet-Calvet E, Rogers DJ. Risk maps of Lassa fever in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(3):e388. doi: 10.1371/journal.pntd.0000388. Epub 2009 Mar 3. PMID: 19255625; PMCID: PMC2644764.

Garry RF. Lassa fever - the road ahead. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Feb;21(2):87-96. doi: 10.1038/s41579-022-00789-8. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097163; PMCID: PMC9466315.

Groger M, Akhideno P, Kleist CJ, et al. Pharmacokinetics of Ribavirin in the Treatment of Lassa Fever: An Observational Clinical Study at the Irrua Specialist Teaching Hospital, Edo State, Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e841-e848. doi: 10.1093/cid/ciac578. PMID: 35881530; PMCID: PMC9907520.

Hadi CM, Goba A, Khan SH, et al. Ribavirin for Lassa fever postexposure prophylaxis. *Emerg Infect Dis*. 2010 Dec;16(12):2009-11. doi: 10.3201/eid1612.100994. PMID: 21122249; PMCID: PMC3294560.

Kayem ND, Benson C, Aye CYL, et al. Lassa fever in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020 May 7;114(5):385-396. doi: 10.1093/trstmh/traa011. PMID: 32125412; PMCID: PMC7197258.

McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Lassa fever. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;262:75-109. doi: 10.1007/978-3-642-56029-3\_4. PMID: 11987809.

Merson L, Bourner J, Jalloh S, et al. Clinical characterization of Lassa fever: A systematic review of clinical reports and research to inform clinical trial design. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Sep 21;15(9):e0009788. doi: 10.1371/journal.pntd.0009788. PMID: 34547033; PMCID:

PMC8486098.

Raabe VN, Kann G, Ribner BS, et al. Emory Serious Communicable Diseases Unit. Favipiravir and Ribavirin Treatment of Epidemiologically Linked Cases of Lassa Fever. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):855-859. doi: 10.1093/cid/cix406. PMID: 29017278; PMCID: PMC5682919.

Rosenke K, Feldmann H, Westover JB, et al. Use of Favipiravir to treat Lassa virus infection in macaques. *Emerg Infect Dis* 2018; 24:1969-1699. PMID: 29882740. doi: 10.3201/eid2409.180233..

Safronetz D, Rosenke K, Westover JB, et. al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Scientific reports* 2015;5:14775

Salam AP, Duvignaud A, Jaspard M, et al. Ribavirin for treating Lassa fever: A systematic review of pre-clinical studies and implications for human dosing. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Mar 30;16(3):e0010289. doi: 10.1371/journal.pntd.0010289. PMID: 35353804; PMCID: PMC9000057.

Ter Meulen J, Lukashevich I, Sidibe K, et al. Hunting of peridomestic rodents and consumption of their meat as possible risk factors for rodent-to-human transmission of Lassa virus in the Republic of Guinea. *Am J Trop Med Hyg*. 1996 Dec;55(6): 661-6. doi: 10.4269/ajtmh.1996.55.661.

Thielebein A, Ighodalo Y, Taju A, et al. Virus persistence after recovery from acute Lassa fever in Nigeria: a 2-year interim analysis of a prospective longitudinal cohort study. *Lancet Microbe*. 2022 Jan;3(1):e32-e40. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00178-6. Epub 2021 Nov 8. PMID: 35544114.

Wolf T, Ellwanger R, Goetsch U, et al. Fifty years of imported Lassa fever: a systematic review of primary and secondary cases. *J Travel Med*. 2020 Jul 14;27(4):taaa035. doi: 10.1093/jtm/taaa035. PMID: 32219400.

[WHO Lassa-fever](#) (letzter Zugriff: 26.10.2023)

[CDC Lassa-fever](#) (letzter Zugriff: 26.10.2023)

[Nigeria Centre for Disease Control \(NCDC\) National Guidelines for Lassa Fever Case Management, 2018](#), (letzter Zugriff: 26.10.2023)

[RKI - RKI-Ratgeber - Lassafieber](#) (letzter Zugriff: 26.10.2023)