

## **Hinweise zur Therapie von hämorrhagischem Krim-Kongo- Fieber (CCHF)**

Stand: Oktober 2024

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

Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Nils Kellner, Robin Kobbe, Christoph Lübbert, Frieder Pfäfflin, Katja Rothfuss, Michael Seilmaier, Stefan Schmiedel, Miriam Stegemann, Alexander Uhrig, 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.de](http://www.stakob.de)

**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.*

**Bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber oder bei einer Virusexposition ist eine Kontaktaufnahme zum nächstgelegenen STAKOB-Zentrum ([www.stakob.de](http://www.stakob.de)) dringend angeraten.**

## Hinweise zur Therapie von hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber

### Allgemeine Hinweise

Das Krim-Kongo-hämorrhagische-Fieber (CCHF) ist eine durch Fieber und Blutungen gekennzeichnete Zoonose, die durch das CCHF-Virus (CCHFV) verursacht wird. CCHF wurde erstmals 1944 bei sowjetischen Soldaten auf der Krim beschrieben und erhielt den Namen Krimfieber. 1956 wurde das Virus bei einem Kind im Kongo mit ähnlichen Symptomen isoliert und erhielt den Namen Krim-Kongo-Virus (Whitehouse, 2014).

CCHFV ist ein umhülltes RNA-Virus aus der Gattung *Nairoviridae* der Familie *Bunyaviridae*. Das Genom von CCHFV hat drei Segmente mit negativer Polarität (klein (S), mittel (M) und groß (L)), anhand deren Sequenzen 7 unterschiedliche Kladen differenziert werden können. Die Genomsegmente kodieren unterschiedliche Proteine, die bei dem Viruseintritt in die Zelle (Glycoproteinpräkursor GPC, kodiert im Segment M), Virusreplikation (RNA-abhängige-RNA-Polymerase, kodiert im Segment L) und Synthese viraler Proteine (Nukleopeptidase NP, kodiert im Segment S) eine wichtige Rolle spielen.

Das Virus wird hauptsächlich (ca. 70% aller Übertragungen) durch Zecken als Vektor aus der Gattung *Hyalomma* (v.a. *Hyalomma marginatum marginatum*) übertragen (aber auch *Rhipicephalus*, *Boophilus* und *Dermacentor* spp.) und infiziert eine Reihe von Tieren (u.a. Haustiere wie Vieh, Ziegen, Schafe, Esel, Pferde oder Schweine) sowie Menschen (Bente et al., 2013). Infektionen verlaufen bei Tieren asymptomatisch, mit Ausnahme der Straußvögel, tragen aber relevant zur Ausbreitung von CCHF bei (sog. Amplifikationswirte). Weitere Übertragungswege sind deutlich seltener, können aber durch Kontakt zu Blut, Sekreten oder Gewebe infizierter Tiere stattfinden. Dies wird besonders bei Haltern landwirtschaftlicher Nutztiere, Veterinären und Schlachthof-Mitarbeitern in [Endemiegebieten](#) beschrieben. Eine nosokomiale Übertragung von Mensch-zu-Mensch sowie Labor-Infektionen sind möglich (Chinikar et al., 2013). Eine vertikale (Mutter-Kind) Übertragung von CCHFV wurde beschrieben (Gozel et al., 2014). Ob Infektionen durch Stillen oder sexuell übertragen werden können, ist bisher unklar (Ergonul et al., 2014).

CCHFV ist sehr weit verbreitet. Die geographische Reichweite spiegelt die Verbreitung von *Hyalomma*-Zecken wider, für die bisher eine nördliche geographische Grenze von 48° nördlicher Breite beschrieben wurde (Papa et al., 2009). Zugvögel können beim Transport von mit dem CCHFV-infizierten Zecken zwischen verschiedenen Ländern eine Rolle spielen. In Deutschland werden *Hyalomma*-Arten gefunden, wobei bislang unklar ist, ob langfristig eine *Hyalomma*-Population entstehen kann. Weiter steigende Temperaturen und eine abnehmende Luftfeuchtigkeit könnten jedoch dazu beitragen. Die meisten Berichte über die Virusisolierung und/oder Krankheit gibt es aus den [Endemiegebieten](#) in Asien (v.a. aus der östlichen Schwarzmeeresregion der Türkei, aber auch in Iran, in Usbekistan, Pakistan und Russland), Nahem Osten, Südosteuropa und Afrika (Shahhosseini et al., 2021). Es wird von saisonalen Schwankungen berichtet, mit einer Zunahme der Inzidenz in der nördlichen Hemisphäre zwischen April und September (Yilmaz et al., 2009).

### Klinisches Bild

Seroprävalenzstudien in Endemiegebieten ergaben, dass bis zu 80% der Personen, die mit CCHFV infiziert sind, asymptomatisch bleiben (Akinci et al., 2013; Ergönül, 2006). Im Verlauf einer Infektion mit dem CCHFV können sich unterschiedlich ausgeprägte Krankheitssymptome (von subklinischen Verläufen bis zu Hämorrhagien mit Multiorganversagen) entwickeln (Tabelle 1).

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 13 Tagen (abhängig von der Viruslast und dem Übertragungsweg, z.B. nach Zeckenbiss ca. 3 Tage, nach Kontakt mit Blut oder infiziertem

Gewebe 5-7 Tage) beginnt die Erkrankung meist mit unspezifischen Symptomen wie plötzlich aufgetretenes Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Myalgien, Halsschmerzen, Schwindel, Konjunktivitis, Photophobie. Ein Teil der Patienten entwickelt Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die initiale Phase unspezifischer Symptome (sog. prä-hämorrhagische Phase) dauert meist bis zu 7 Tage. Bei einem Teil der Infizierten kommt es zum Fortschreiten zu einer schweren Erkrankung (sog. hämorrhagische Phase) meist ab dem 3.-5. Tag nach Symptombeginn (Ergönül, 2006; Hawman et al., 2023). Ein schwerer Verlauf manifestiert sich vor allem durch unterschiedlich ausgeprägte Hämorrhagien, beginnend mit Petechien, Ekchymosen, Nasenbluten und Zahnfleischbluten bis zu Lungenblutungen, zerebralen oder intraabdominellen Blutungen, Hämaturie, Meläna und starken vaginalen Blutungen. Diese Hämorrhagien sind häufig begleitet von Hypotonie, Schock und multiplen Organversagen, welches zum Tod (meist 5-10 Tage nach Symptombeginn) führen kann (Bente et al., 2013). Pädiatrische Patienten scheinen trotz Berichten von fulminanten Verlaufsformen einen mildereren klinischen Verlauf als Erwachsene zu entwickeln, wobei die Tonsillopharyngitis ein häufiges Symptom darstellt (Tezer et al., 2010).

**Tabelle 1. Erkrankungsphasen und mögliche Symptome oder -befunde bei CCHFV-Infektion.**

Prä-hämorrhagische Phase	Hämorrhagische Phase
Beginn: 1-13 Tage nach Exposition Dauer: bis zu 7 Tage (meistens 3-5 Tage)	Beginn: meistens 3-5 Tage nach Symptombeginn Dauer: 2-3 Tage
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fieber</li> <li>▪ Kopfschmerzen</li> <li>▪ Schwindel</li> <li>▪ Unwohlsein</li> <li>▪ Fatigue</li> <li>▪ Myalgien</li> <li>▪ Halsschmerzen</li> <li>▪ Pharyngitis</li> <li>▪ Konjunktivitis</li> <li>▪ Photophobie</li> <li>▪ abdominelle Schmerzen</li> <li>▪ Übelkeit</li> <li>▪ Erbrechen</li> <li>▪ Diarrhoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hämorrhagien (Petechien, Ekchymosen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Lungenblutungen, Hämaturie, Meläna, vaginale Blutungen)</li> <li>▪ Hypotonie</li> <li>▪ Schock</li> <li>▪ Multiorganversagen</li> <li>▪ Thrombopenie, Leukopenie</li> <li>▪ Transaminasen- sowie CK- und LDH-Erhöhung</li> </ul>

In der Literatur wird eine *Case Fatality Rate* von 5 bis 30% (unter Umständen bis zu 50%) berichtet, je nach Schweregrad der Erkrankung, Therapiemöglichkeiten in der untersuchten Kohorte sowie in Abhängigkeit vom Meldeverhalten (Bente et al., 2013). Es wird angenommen, dass schweren Verläufen eine Aktivierung von Endothelzellen und erhöhte Gefäßpermeabilität durch proinflammatorische Pathomechanismen (sog. Zytokinsturm) zugrunde liegen (Akıncı et al., 2013). Die Rekonvaleszenz bei Überlebenden kann bis zu einem Jahr dauern. Es gibt Berichte über Langzeitsymptome nach der Genesung von der akuten Infektion wie z.B. Schwäche, Gedächtnisstörung, Polyneuritis, Haarverlust, verschlechtertes Seh- und Hörvermögen (Swanepoel et al., 1989) sowie Hinweise auf eine mögliche Viruspersistenz in immunprivilegierten Organen wie z.B. im Hodengewebe (Aksoy et al., 2010).

### Verdachtsfalldefinition

Der Verdacht auf CCHF 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 wird dringend angeraten (Kontakt Daten: [www.stakob.de](http://www.stakob.de)).

**Tabelle 2. Anhaltspunkte für eine Exposition gegenüber dem CCHFV** (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.](#)).

### Risikofaktoren für eine Exposition gegenüber dem CCHFV (Beispiele)

- Aufenthalt in einem Endemiegebiet oder in einem Gebiet, in dem in den vergangenen zwei Monaten CCHF-Fälle aufgetreten sind
- Biss einer infizierten Zecke oder Quetschen einer Zecke auf der Haut im Endemiegebiet
- Kontakt zu Wild- und Haustieren, wie Rinder, Ziegen, Schafe und Hasen im Endemiegebiet und zu dem Blut bzw. Sekreten der Tiere (Risikogruppen: Tierhirten, Viehzüchter und Schlachthofmitarbeiter in Endemiegebieten)
- Kontakt zu Erkrankten oder Verstorbenen an CCHF
- Begräbnisteilnahme mit Kontakt zu Leichnam eines Verstorbenen an CCHF (bestätigte Diagnose oder Verdachtsfall)
- Kontakt zu Körperflüssigkeiten CCHF-erkrankter Reisenden aus einem Endemiegebiet
- 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](#)).

Die Falldefinitionen sind dem aktuellen [Dokument des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern](#) zu entnehmen.

### Differentialdiagnosen

Die infrage kommenden häufigsten Differentialdiagnosen können abhängig von der Anamnese der Erkrankten vielfältig sein und beinhalten z.B. Malaria, Denguefieber, Rickettsiosen, Leptospirose, Hantavirusinfektionen, Rückfallfieber durch Borrelien, Meningokokkeninfektionen, schwere Gruppe A-Streptokokken-Infektionen, Toxinschocksyndrome durch Streptokokken oder Staphylokokken, oder andere hämorrhagische Fieber (z.B. Lassafieber, Gelbfieber, Ebola- oder Marburgfieber). Gerade bei betroffenen Kindern ist die klinische Diagnose von CCHF schwierig zu stellen, da die Symptome in der prä-hämorrhagischen Phase unspezifisch sind und die Laborbefunde denen anderer Infektionskrankheiten ähneln (Kara et al., 2016). So wurde erstmals bereits 2021 aus der Türkei berichtet, dass pädiatrische Fälle klinisch mit dem neu beschriebenen PIMS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome) verwechselt wurden, bevor eine Labordiagnostik CCHF bestätigten konnte (Oygar et al., 2023; Yalçinkaya et al., 2021).

### Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist Speziallaboratorien vorbehalten. In Deutschland wird eine CCHFV-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 \(ZBS\)](#), ZBS 1 „Hochpathogene Viren“ durchgeführt.

Die Laboruntersuchung auf CCHFV darf bei einem begründeten Verdacht auf CCHF orientierend in einem geeigneten Labor der Schutzstufe 3 (S3-Labor) erfolgen. Bei bestätigter

CCHFV-Infektion muss die Laboruntersuchung (z.B. eine Verlaufskontrolle) in einem Schutzstufe-4-Labor (S4-Labor) durchgeführt werden.

Die Labordiagnostik erfolgt primär mittels Nachweises des CCHFV-Genoms in Blut, virale Nukleinsäure kann jedoch auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Speichel (inkl. Rachenabstrich), Urin (bis zu 30 Tage nach Symptombeginn) oder Liquor nachgewiesen werden. Da die Virämie häufig nur 4-6 Tage andauert, ist ab der zweiten Krankheitswoche die zusätzliche Testung auf Antikörper sinnvoll (Mazzola et al., 2019; Raabe, 2020). Wie lange eine Virusanzucht möglich ist und somit Infektiosität besteht, lässt sich aktuell nicht durch ausreichend belastbare Daten aktuell nicht beantworten.

### Hinweise zur Therapie

Es gibt weder Therapeutika noch Impfstoffe gegen CCHF, für die ein klinischer Nutzen bei ausreichender Verträglichkeit eindeutig nachgewiesen werden konnte und die in Deutschland zugelassen sind. Hochqualitative randomisierte kontrollierte Studien zur Behandlung von CCHF fehlen.

Die im Weiteren aufgeführten Therapiehinweise geben einen Überblick über in der Literatur diskutierte Therapeutika mit Wertung durch die klinischen Expertinnen und Experten des STAKOB. Im Verdachtsfall oder bei bestätigter Infektion bzw. bei Exposition wird individuell über das jeweilige Therapie- bzw. Prophylaxe-Regime innerhalb des STAKOB beraten.

Bei klinischem Verdacht auf ein hämorrhagisches Krim-Kongo Fieber oder bei einer Virusexposition ist eine Kontaktaufnahme zum nächstgelegenen STAKOB-Zentrum ([www.stakob.de](http://www.stakob.de)) dringend angeraten.

### Supportive Therapie

Von großer Bedeutung ist eine symptomatische Therapie des Erkrankten (supportive Therapie, Überwachung der Vitalfunktionen, Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, Behandlung komplizierender Superinfektionen, ggf. Beatmung und Hämodialyse usw.). Medikamente sollten nicht intramuskulär verabreicht werden, um Hämatome und lokale Blutungen an den Einstichstellen zu vermeiden. Der Einsatz von fiebersenkenden Mitteln und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zur Fiebersenkung sollte wegen der Auswirkungen auf die Blutgerinnung so weit wie möglich vermieden werden. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen eingesetzt werden. Die Supportivtherapie des CCHF umfasst auch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, Plasma- und manchmal auch Erythrozytenpräparaten.

Antibiotika werden nur bei Superinfektionen oder empirisch zur Abdeckung der Erreger wahrscheinlicher und noch nicht ausgeschlossener Differentialdiagnosen eingesetzt.

### Gezielte (antivirale) Therapie

Die meiste Erfahrung in der Anwendung, jedoch gleichzeitig auch sehr kontroverse Daten zur potenziellen Wirksamkeit, gibt es zur antiviralen Behandlung von CCHF mit **Ribavirin**. Ribavirin zeigte in *in-vitro*-Studien Aktivität gegen das CCHFV (Oestereich et al., 2014). Tierstudien (Maus- und Hamstermodell) lieferten widersprüchliche Daten (Bente et al., 2010; Oestereich et al., 2014; Hawman et al., 2018). Humane Daten basieren auf Beobachtungsstudien und einer Open-Label-Studie (Johnson et al., 2018). Systematische Metaanalysen weisen auf zahlreiche methodische Schwächen der publizierten Studien hin, was deren Aussagekraft in Frage stellt und für eine allgemeine Empfehlung nicht ausreicht (Ascioglu et al., 2011; Ceylan et al., 2013; Johnson et al., 2018).



Dennoch findet Ribavirin als experimentelles Therapeutikum Anwendung bei der Behandlung von schweren CCHF-Fällen, vorzugsweise intravenös, um möglichst hohe Plasmaspiegel zu erreichen (Jacob, 2016).

Einen antiviralen Wirkmechanismus vorausgesetzt, könnte der Einsatz von Ribavirin möglichst früh, in der prä-hämorrhagischen Phase, wenn die Virämie am größten ist (Arab-Bafrani et al., 2019), sinnvoll sein. Sobald die hämorrhagische Phase beginnt, nimmt die Virämie in der Regel ab und eine Koagulopathie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung und Zytokinsturm entscheiden über den weiteren Verlauf. Der potentielle Wirkmechanismus von Ribavirin bei CCHF ist nicht abschließend geklärt. Auch eine immunmodulatorische Wirkung wird postuliert, die aber noch nicht ausreichend untersucht ist.

### Tabelle 3. Therapieoption mit Ribavirin bei hämorrhagischem Krim-Kongo Fieber (CCHF)

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

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

	Ribavirin
<b>Dosierung</b>	<p><u>Erwachsene:</u></p> <p>initial: 30 mg/kg KG i.v. (max. 2 g)* (d1), dann: 15 mg/kg KG (max. 1 g)* i.v. alle 6 h für 4 d (d1-d4), dann: 7,5 mg/kg KG (max. 0,5 g)* i.v. alle 8 h für 6 d (d5-d10)<sup>2</sup> * Dosisreduktion bei CreaCl&lt;50 ml/min</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> Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen</p>
<b>Wichtige Hinweise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- i.v. Fertigarzneimittel in Deutschland und in der Europäischen Union (EU) nicht oder nur sehr eingeschränkt verfügbar</li> <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 p.o.:</u> initial 2 g, dann 1 g alle 6 h für 4 d, dann 0,5 g alle 6 h für 6 d<sup>3</sup></p>
<b>Kontraindikationen und häufigste Nebenwirkungen (NW)<sup>1</sup></b> <i>(Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite)</i>	<p><u>Strenge Indikationsstellung</u> (individuelle Risiko-/Nutzen-Abwägung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Anämie oder Hämoglobinopathie</li> <li>- koronare Herzkrankheit</li> <li>- schwere Niereninsuffizienz</li> <li>- dekompensierte Leberinsuffizienz</li> <li>- Schwangerschaft und Stillzeit (Teratogenität und</li> </ul>

- Embryotoxizität in Tierstudien, Übergang in Muttermilch)\*\*
- bekannte Überempfindlichkeit

\*\* 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

NW:

- reversible hämolytische Anämie (Hämoglobin- und Bilirubin-Kontrollen)
- Hypomagnesämie
- Transaminasenerhöhung
- Bradykardie

<sup>1</sup> basierend auf Informationen aus den Fachinformationen für [Ribavirin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168122/pdf/PHAR-27-494.pdf) 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> analog zu Behandlung von Lassafieber, 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>

Tierexperimente (Cynomolgus-Makaken- und Mausmodelle) legen einen möglichen therapeutischen Nutzen von **Favipiravir** und seinem Derivat H44 nahe, auch in den späteren Infektionsphasen, was diese Substanzen als potenzielles Therapeutikum attraktiv macht (Oestereich et al., 2014; Hawman et al., 2020; Wang et al., 2022). Allerdings kam es bei infizierten Mäusen zum letalen Rebound nach Absetzen von Favipiravir, so dass auch hier keine komplette Viruselimination erreicht werden konnte (Hawman et al., 2018). Daten zur Wirksamkeit im Menschen wurden bisher nicht publiziert. Remdesivir und Molnupiravir zeigten in Studien keine Wirksamkeit (Wang et al., 2022). Zu potenziellen weiteren experimentellen Therapeutika liegen keine belastbaren Daten vor (Ferraris et al., 2015; Hirano et al., 2022; Sharifi et al., 2016).

Des Weiteren gibt es Fallberichte über den Einsatz von **Rekonvaleszentenplasma**. In einer Fallserie zum Einsatz von Hyperimmunglobulin bei CCHF wurden positive Effekte insbesondere bei hochvirämischen Patienten postuliert (Kubar et al., 2011). Es fehlen allerdings Kontrollgruppen und insbesondere randomisierte klinische Studien, um den Effekt solcher Therapieansätze valide bewerten zu können. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper (z.B. anti-GP38-mAb) befindet sich in experimentellen Entwicklungsphasen (Fels et al., 2021; Gholizadeh et al., 2022).

### Antiinflammatorische Therapie

Der Einsatz von **Glukokortikoiden** bei der Behandlung von CCHF wird kontrovers diskutiert, die klinische Wirksamkeit ist unklar (Sharifi-Mood et al., 2013; Dilber et al., 2010). In einer Studie führte hochdosiertes Methylprednisolon zusätzlich zu Ribavirin zum schnelleren Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten und geringerem Transfusionsbedarf im Vergleich zu Ribavirin allein (Dilber et al., 2010). Eine sekundäre hämophagozytäre Lymphohistiozytose (HLH) sollte entsprechend der existierenden Empfehlungen behandelt werden (La Rosée et al., 2019). Während der COVID19-Pandemie zeigten Kinder mit CCHF in der Türkei vermehrt schwere Verlaufsformen, die klinisch einem PIMS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome) ähnelten und auch als solches mit intravenösen Immunglobulinen und Steroiden behandelt wurden (Oygar et al., 2023). Die so behandelten pädiatrischen CCHF zeigten alle ein gutes therapeutisches Ansprechen und klinisches Outcome, wobei eine Kausalität aufgrund von fehlenden Kontrollen nicht sicher belastbar ist. Obwohl eine solche antiinflammatorische Therapie erwogen werden kann, fehlen weitere Studien um eine Empfehlung generell auszusprechen.



## Weiterführende Hinweise zur Postexpositionsprophylaxe

Ein Review auf Grundlage verschiedener individueller Patientendaten suggeriert, dass die Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit Ribavirin die Rate an CCHFV-Infektionen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen reduzieren könnte (Ergönül et al., 2018). Eine abschließende Bewertung und daraus resultierende allgemeine Empfehlung zur PEP mit Ribavirin sind allerdings aufgrund methodischer Schwächen der Einzelpublikationen und des zitierten Reviews nicht möglich.

Neben Ribavirin wird auch ein Einsatz von Favipiravir als PEP diskutiert, wobei auch hier keine publizierten klinischen Daten vorliegen.

Sowohl Ribavirin als auch Favipiravir sind für den Einsatz als PEP nicht zugelassen. Die Indikationsstellung für eine PEP sollte daher sehr restriktiv sein, insbesondere im Hinblick auf die hohe Toxizität von Ribavirin. Nach einer relevanten (insbesondere beruflichen) Exposition sollte dennoch eine PEP nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden (Tabelle 4).

Eine postexpositionelle Impfung stellt keine Option dar, da ein Impfstoff mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen CCHF derzeit (noch) nicht existiert.

Bei beruflicher Exposition sind für eine PEP folgende mögliche Indikationen zu definieren (in Anlehnung an 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. Blutspritze 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 Entscheidung für eine PEP sollte diese so schnell wie möglich, spätestens 48 Stunden nach Exposition, über einen Zeitraum von 7-10 Tagen angewendet werden.

Alle Kontaktpersonen sollen infektiologisch beraten (bevorzugt über die Expertinnen und Experten des STAKOB, [www.stakob.de](http://www.stakob.de)) 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 CCHFV durchgeführt werden.

**Tabelle 4. Postexpositionsprophylaxe (PEP) mit Ribavirin (in Anlehnung an PEP bei Lassafieber, Bausch et al., 2010)**

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

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

Patientenkategorie	Ribavirin <sup>1</sup>
<b>Erwachsene</b> PEP-Dauer: 7-10 Tage	initial: 35 mg/kg KG p.o. (max. 2,5 g)* (d1), dann: 15 mg/kg KG p.o. (max. 1 g)* alle 8 h für 10 d (d1-d10) <sup>1</sup>  * Dosisreduktion bei CreaCl<50 ml/min
<b>Schwangere und Stillende</b>	<b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung**.</b> Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen  **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
<b>Kinder</b>	<b>Gabe nur nach individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung.</b> Dosierung analog zu Dosierung bei Erwachsenen

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

Die hier vorgeschlagene orale Gesamtdosis von Ribavirin ist höher als die Gesamtdosis bei der intravenösen Therapie. Dies erklärt sich durch die eingeschränkte orale Bioverfügbarkeit von Ribavirin.

<sup>2</sup>analog zu Therapie von Ebolafieber in JIKI-Trial: Sissoko et al. 2016,

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001967&type=printable>

### Präexpositionsprophylaxe

Ein Impfstoff mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen CCHF existiert derzeit (noch) nicht. In Bulgarien wird ein Impfstoff aus inaktivierten Viren verwendet (Papa et al., 2011). Trotz Zulassung in Bulgarien bestehen Bedenken im Hinblick auf die Wirksamkeit und Häufung allergischer Reaktionen (Dowall et al., 2017). Ein Einfluss der Impfung auf die epidemiologische Entwicklung des CCHF in der Region wurde nicht beobachtet. Einige weitere Impfstoffkandidaten befinden sich derzeit in unterschiedlichen Entwicklungsphasen (siehe <https://www.who.int/docs/default-source/documents/r-d-blueprint-meetings/10-hewson-overview-of-cCHF-vaccine-candidates.pdf>).

## Quellenverzeichnis und weitere Literatur

Akinci E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 Jul;13(7):429-37. doi: 10.1089/vbz.2012.1061. Epub 2013 May 10. PMID: 23663164.

Aksoy HZ, Yilmaz G, Aksoy F, Koksal I. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as epididymo-orchitis. *J Clin Virol.* 2010 Aug;48(4):282-4. doi: 10.1016/j.jcv.2010.06.002. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598630.

Arab-Bafrani Z, Jabbari A, Mostakhdem Hashemi M, et al. Identification of the crucial parameters regarding the efficacy of ribavirin therapy in Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Dec 1;74(12):3432-3439. doi: 10.1093/jac/dkz328. PMID: 31369086.

Ascioglu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, et al. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun;66(6):1215-22. doi: 10.1093/jac/dkr136. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482564. 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.

Bausch DG, Hadi CM, Khan SH, Lertora JJ. 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.

Bente DA, Alimonti JB, Shieh WJ, et al. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model. *J Virol.* 2010 Nov;84(21):11089-100. doi: 10.1128/JVI.01383-10. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739514; PMCID: PMC2953203.

Bente DA, Forrester NL, Watts DM et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013 Oct;100(1):159-89. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.006. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906741.

Ceylan B, Calica A, Ak O, et al. Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: observations from the Turkish experience. *Int J Infect Dis.* 2013 Oct;17(10):e799-801. doi: 10.1016/j.ijid.2013.02.030. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23773242; PMCID: PMC7110843.

Chinikar S, Shayesteh M, Khakifirouz S, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: Case report. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013, 11, 252-255.

Dilber E, Cakir M, Erduran E, et al. High-dose methylprednisolone in children with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct.* 2010 Jan;40(1):27-30. doi: 10.1258/td.2009.090069. PMID: 20075424.

Dowall SD, Carroll MW, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Vaccine* 2017;35:6015-23

Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):203-14. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70435-2. PMID: 16554245; PMCID: PMC7185836.

Ergönül O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008 Apr;78(1):125-31. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.11.002. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18096251.

Ergönül O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137-8. doi: 10.7883/yoken.67.137. PMID: 24647261.

Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. *Emerg Infect Dis.* 2018 Sep;24(9):1642-1648. doi: 10.3201/eid2409.171709. PMID: 30124196; PMCID: PMC6106438.

Fels JM, Maurer DP, Herbert AS, et al. Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Cell.* 2021 Jun 24;184(13):3486-3501.e21. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.001. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34077751; PMCID: PMC8559771.

Ferraris O, Moroso M, Pernet O, et al. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules. *Antiviral Res.* 2015 Jun;118:75-81. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25796972; PMCID: PMC7113845.

Gholizadeh O, Jafari MM, Zoobinparan R, et al. Recent advances in treatment Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A concise overview. *Microb Pathog.* 2022 Aug;169:105657. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105657. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753597.

Gozel MG, Elaldi N, Engin A, et al. Favorable outcomes for both mother and baby are possible in pregnant women with Crimean-Congo hemorrhagic fever disease: a case series and literature review. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4):266-71. doi: 10.1159/000360699. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24732981.

Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, et al. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res.* 2018 Sep;157:18-26. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.06.013. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29936152.

Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Jul;21(7):463-477. doi: 10.1038/s41579-023-00871-9. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918725; PMCID: PMC10013989.

Hirano M, Sakurai Y, Urata S, et al. A screen of FDA-approved drugs with minigenome identified tigecycline as an antiviral targeting nucleoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.* 2022 Apr;200:105276. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105276. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35278582.

Jacob S. Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever: a pocket guide for the Front-line Health Worker. © World Health Organization; 2016. p. 1–203. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22501en/s22501en.pdf>

Johnson S, Henschke N, Maayan N, et al. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6(6):CD012713. doi: 10.1002/14651858.CD012713.pub2. PMID: 29869797; PMCID: PMC5994605.

Kara SS, Kara D, Fettah A. Various clinical conditions can mimic Crimean-Congo hemorrhagic fever in pediatric patients in endemic regions. *J Infect Public Health.* 2016 Sep-Oct;9(5):626-32.

Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(5):439-43. PMID: 21937830.

La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-2477;

Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001114. doi:10.1136/bmjgh-2018-001114

Oestereich L, Rieger T, Neumann M, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 May 1;8(5):e2804. doi: 10.1371/journal.pntd.0002804. PMID: 24786461; PMCID: PMC4006714.

Oygar PD, Gürlevik SL, Sağ E, et al. Changing Disease Course of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Children, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2023 Feb;29(2):268-277. doi: 10.3201/eid2902.220976. PMID: 36692327; PMCID: PMC9881758.

Papa A, Dalla V, Papadimitriou E, et al. Emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jul;16(7):843-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02996.x. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19845692.

Papa A, Papadimitriou E, Christova I. The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain. *Scand J Infect Dis.* 2011 Mar;43(3):225-9. doi: 10.3109/00365548.2010.540036. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21142621.

Raabe VN. Diagnostic Testing for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 25;58(4):e01580-19. doi: 10.1128/JCM.01580-19. PMID: 32024724; PMCID: PMC7098759.

Shahhosseini N, Wong G, Babuadze G, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms*. 2021 Sep 9;9(9):1907. doi: 10.3390/microorganisms9091907. PMID: 34576803; PMCID: PMC8471816.

Sharifi A, Amanlou A, Moosavi-Movahedi F, et al. Tetracyclines as a potential antiviral therapy against Crimean Congo hemorrhagic fever virus: Docking and molecular dynamic studies. *Comput Biol Chem*. 2017 Oct;70:1-6. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2017.06.003. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28709136.

Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop Doct*. 2013 Apr;43(2):49-53. doi: 10.1177/0049475513486642. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23796671.

Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al; JIKI Study Group. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016 Mar 1;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967. Erratum in: *PLoS Med*. 2016 Apr 05;13(4):e1002009. doi: 10.1371/journal.pmed.1002009. Dortenzio, Eric [corrected to D'Ortenzio, Eric]. Erratum in: *PLoS Med*. 2016 Jun 10;13(6):e1002066. doi: 10.1371/journal.pmed.1002066. PMID: 26930627; PMCID: PMC4773183.

Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*. 1989 May-Jun;11 Suppl 4:S794-800. doi: 10.1093/clinids/11.supplement\_4.s794. PMID: 2749111.

Tezer H, Sucakli IA, Sayli TR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *J Clin Virol*. 2010 Jul;48(3):184-6. doi: 10.1016/j.jcv.2010.04.001. Epub 2010 May 4. PMID: 20444644; PMCID: PMC7108219.

Wang Q, Cao R, Li L, et al. In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*. 2022 Mar;199:105273. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105273. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257725.

Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2004 Dec;64(3):145-60. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.08.001. PMID: 15550268.

Yalçinkaya R, Polat M, Gümüşer Cinni R, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Mimicking Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Diagnostic Challenge. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Dec 1;40(12):e524-e525.

Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis*. 2009 May;13(3):380-6. doi: 10.1016/j.ijid.2008.07.021. Epub 2008 Nov 4. PMID: 18986819.

Crimean-Congo haemorrhagic fever. WHO fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever> (zuletzt aufgerufen am 18.12.2023)

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> (zuletzt aufgerufen am 18.12.2023)