

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber, engl. Marburg virus disease (MVD)

Stand: Februar 2025

**Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren
für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB)
beim Robert Koch-Institut**

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)

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM)

Institut für Virologie der Universität Marburg

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: <http://www.rki.de/stakob>

Hinweise zur Therapie von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter www.rki.de/stakob, DOI:10.25646/12907

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.

Die Anwendbarkeit der Stellungnahme ist individuell zu prüfen.

Bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit dem Marburg-Virus oder bei einer Virusexposition ist eine Kontaktaufnahme zum nächstgelegenen STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) dringend angeraten.

Allgemeine Hinweise

Das Marburgfieber (engl. *Marburg Virus Disease*, MVD) gehört zu den viralen hämorrhagischen Fiebrern und wird durch das Marburg-Virus aus der Familie *Filoviridae* verursacht. Es gibt zwei Viren innerhalb der gleichen Spezies, die Marburgfieber auslösen können: Meist ist es das Marburg-Virus im engeren Sinne (MARV), sehr selten das Ravn-Virus (RAVV).

MARV wurde 1967 im Rahmen von zwei zeitgleich stattfindenden Ausbrüchen in Laboren in Marburg und Frankfurt am Main (Deutschland) sowie in Belgrad (ehem. Jugoslawien) bei Laborarbeiten mit aus Uganda importierten Grünen Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*) entdeckt. Seither wurden [Ausbrüche](#) bzw. sporadische Fälle in Angola, in der Demokratischen Republik Kongo, Kenia, Guinea (2021), Ghana (2022), Equatorial-Guinea (2023), Tansania (2023 und 2025), Uganda, Ruanda (2024) sowie Südafrika (bei einer Person, die kurz zuvor nach Simbabwe gereist war) gemeldet. Im Jahr 2008 wurden unabhängig voneinander zwei Fälle bei Reisenden gemeldet, die eine von *Rousettus*-Flughundkolonien bewohnte Höhle in Uganda besucht hatten.

Als Virusreservoir gelten Fledertiere, vor allem Flughunde (insbesondere der Nilflughund *Rousettus aegyptiacus*). Die Infektion erfolgt über den Kontakt zu den Tieren oder zu deren Ausscheidungen, z.B. bei Besuch von Höhlen oder Goldminen. An MVD erkranken auch nicht-menschliche Primaten, die ebenso eine Infektionsquelle für den Menschen darstellen können. Eine Virusübertragung durch Zubereitung oder Verzehr von rohem Fleisch der Wildtiere (sog. Bushmeat) ist ebenso möglich. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung erfolgt durch den Kontakt mit Blut und anderen Körperflüssigkeiten infizierter Personen sowie den indirekten Kontakt mit kontaminierten Oberflächen.

Klinisches Bild

MVD ist eine sehr seltene, meistens schwer und oftmals tödlich verlaufende Zoonose. Die Inkubationszeit von MVD dauert von 2 bis zu 21 Tagen. Symptombeginn ist am häufigsten zwischen dem 5. und 10. Tag nach Exposition, die ersten Symptome können aber auch bereits 2 Tage nach Exposition auftreten. Die Erkrankung beginnt typischerweise abrupt mit hohem Fieber, starken Kopfschmerzen und ausgeprägtem Unwohlsein, Muskel- und Gliederschmerzen. Ein nicht juckendes, stammbetontes makulopapulöses Exanthem und konjunktivale Injektion können in der Frühphase der Infektion auftreten.

Im weiteren Verlauf – etwa ab dem 3. Tag nach Krankheitsbeginn – entwickeln die Erkrankten meistens schwere wässrige Durchfälle, Bauchschmerzen und -krämpfe, Übelkeit und Erbrechen. Die Durchfälle können zu starker Dehydratation führen. Die Beteiligung des zentralen Nervensystems kann sich als Wesensveränderung mit Verwirrtheit, Reizbarkeit und Aggression darstellen.

Einige Patienten entwickeln innerhalb von 7 Tagen hämorrhagische Manifestationen, beginnend mit Petechien, Ekchymosen, Nasen- und Zahnfleischbluten bis zu schweren äußeren und inneren Blutungen wie Lungenblutungen, zerebralen oder intraabdominellen Blutungen, Hämaturie oder Meläna und bei Frauen zu starken vaginalen Blutungen. Spontane Blutungen an Venenpunktionsstellen können ebenfalls auftreten. Dehydratation

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

und Hämorrhagien führen zu Hypotonie, Schock, neurologischer Symptomatik bis zu Stupor oder Koma sowie zu multiplen Organversagen, welches dann in bis zu 88 % der Fälle zum Tod führen kann (meist 8-16 Tage nach Symptombeginn). Unter intensivmedizinischer Versorgung und insbesondere adäquater Hydrierung und Elektrolytausgleich kann die Letalität auf ca. 30 % gesenkt werden (Kortepeter et al, 2020; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Marburg-Virus-disease>).

Tabelle 1. Erkrankungsphasen und mögliche Symptome oder -befunde bei MVD (Auswahl, adaptiert nach (Bauer et al., 2019).

Prä-hämorrhagische Phase	Hämorrhagische Phase
Symptombeginn: 2-21 Tage (meistens 5-10 Tage) nach Exposition	meistens ab Tag 5-13 nach Symptombeginn
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ▪ Kopfschmerzen ▪ Schwindel ▪ Myalgien ▪ Unwohlsein ▪ Konjunktivitis ▪ makulopapulöses Exanthem ▪ abdominale Schmerzen ▪ Übelkeit ▪ Erbrechen ▪ Diarrhoe ▪ Neurologische Symptome (Verwirrtheit, Reizbarkeit und Aggression) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämorrhagien (Petechien, Ekchymosen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Lungenblutungen, Hämaturie, Meläna, vaginale Blutungen, schwere Blutungen an Venenpunktionsstellen) ▪ Dehydratation ▪ Hypotonie ▪ Schock ▪ Ikterus ▪ Dyspnoe ▪ neurologische Symptome (u.a. fokale neurologische Symptome, Enzephalopathie bis zum Delirium und Koma) ▪ Multiorganversagen ▪ Thrombopenie, Leukopenie, Lymphopenie ▪ erhöhte D-Dimere, Leberenzyme, Bilirubin, Laktat

Die Rekonvaleszenzphase bei Überlebenden ist meist lange und begleitet von Folgeerscheinungen wie Myalgie, Erschöpfung, Hyperhidrosis, Amnesie, Hodenatrophie, Orchitis, Uveitis, verminderte Libido und Haarausfall (Brauburger et al., 2012). Marburg-Virus kann in seltenen Fällen in immunprivilegierten Organen wie z.B. Hoden oder Auge persistieren. Es konnte in Einzelfällen eine sexuelle Übertragung von Marburg-Virus bis zu 7 Wochen nach Infektion dokumentiert werden (Karami et al., 2024).

Verdachtsfalldefinition

Der Verdacht auf MVD ergibt sich aus Kombination von initial sehr unspezifischer klinischer Symptomatik und passender Expositionsanamnese. Eine bekannte (z.B. Kontakt zu an MVD erkrankter Person) oder mögliche Exposition (z.B. Kontakt zu Fledertieren)

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

in den vergangenen 21 Tagen ist zu erfragen (Tabelle 2).

Eine Rücksprache mit einem STAKOB-Behandlungs- und Kompetenzzentrum wird dringend angeraten (Kontakt Daten: www.rki.de/stakob).

Tabelle 2. Anhaltspunkte für eine Exposition gegenüber dem MARV (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 MARV (Beispiele)

Im Rahmen eines Ausbruchs*:

- direkter Kontakt zu an Marburgfieber-Erkrankten oder -Verstorbenen bzw. zu deren Körperflüssigkeiten, ohne angemessene persönliche Schutzausrüstung
- direkter Kontakt zu Personen mit Marburgfieber-ähnlichen Symptomen oder Verstorbenen bzw. Kontakt zu deren Körperflüssigkeiten, ohne angemessene persönliche Schutzausrüstung
- weitere relevante Kontakte, z.B. Aufsuchen / Arbeit in Gesundheitseinrichtungen, Labor

Weitere relevante Expositionen:

- Kontakt zu Fledertieren oder deren Ausscheidungen (insbesondere Kontakte durch Besuch von Höhlen, Goldminen, etc.)
- direkter Kontakt zu erkrankten Affen
- Kontakt mit rohem Fleisch von Wildtieren (Bushmeat), z.B. bei der Zubereitung
- Labortätigkeit (z.B. virologische Forschung an MARV)

* in Gebieten mit bekannten früheren oder aktuellen Ausbrüchen, siehe www.rki.de/vhf-ausbruchsgebiete. Im Rahmen eines Ausbruchs ist das Risiko für eine Exposition je nach epidemiologischer Situation und getroffenen IPC-Maßnahmen ggf. breiter zu fassen

Wichtiger Hinweis:

Ein begründeter Verdachtsfall wird gemeinsam mit dem Amtsarzt / der Amtsärztin 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, siehe auch [IfSG §9](#)).

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

Die Falldefinitionen sind dem aktuellen Dokument des Robert Koch- Instituts „[Falldefinitionen 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-Virus-Erkrankung).

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist Speziallaboratorien vorbehalten. In Deutschland wird eine MARV-Diagnostik im [Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin \(BNITM\)](#), Hamburg, 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“, Berlin durchgeführt.

Die Laboruntersuchung auf MARV darf bei einem begründeten Verdacht auf MVD orientierend in einem geeigneten Labor der Schutzstufe 3 (S3-Labor) erfolgen. Bei bestätigter MVD muss die Laboruntersuchung (z.B. eine Verlaufskontrolle) in einem Schutzstufe 4-Labor (S4-Labor) durchgeführt werden.

Die Labordiagnostik erfolgt primär mittels Nachweises des MARV-Genoms in Blut, virale Nukleinsäure kann jedoch auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Speichel (inkl. Rachenabstrich), Urin oder Liquor nachgewiesen werden. Point-of-Care-Tests eignen sich nur für die initiale orientierende Einschätzung der Probe. Ein positives Testergebnis sollte unbedingt mittels RT-PCR bestätigt werden. Ein negativer Point-of-Care-Test oder ein RT-PCR-Test, der weniger als 48 bis 72 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wurde, schließt bei passender Symptomkonstellation und Anamnese eine Infektion nicht aus.

Wie lange eine Virusanzucht möglich ist und somit Infektiosität besteht, lässt sich durch ausreichend belastbare Daten aktuell nicht beantworten. Die Virusanzucht aus dem Kammerwasser des Auges, aus Sperma, sowie aus Hodengewebe war bis zu drei Monate nach der Erkrankung möglich (Coffin et al., 2018).

Hinweise zur Therapie

Eine frühzeitige intensivmedizinische supportive Therapie, die eine adäquate Rehydrierung und symptomatische Behandlung inkludiert, verbessert die Prognose und kann die Überlebenschancen erhöhen.

Derzeit sind weder Therapeutika noch Impfstoffe zur Behandlung oder Prophylaxe von MVD zugelassen. Die in Frage kommenden Substanzen befinden sich in der frühen Phase

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

der Entwicklung. Daten aus kontrollierten randomisierten Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit liegen bisher nicht vor. Einige Behandlungsoptionen (neutralisierende monoklonale Antikörper und direkte antivirale Medikamente) wurden von der WHO zur Bewertung im Rahmen randomisierter klinischer Studien priorisiert.

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.

Wichtiger Hinweis:

Bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit MARV oder bei einer Virusexposition ist eine Kontaktaufnahme zum nächstgelegenen STAKOB-Zentrum (www.rki.de/stakob) dringend angeraten.

Supportive Therapie

Von großer Bedeutung ist eine symptomatische Therapie des Erkrankten (supportive Therapie, Überwachung der Vitalfunktionen, adäquates 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 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 supportive Therapie des MVD umfasst auch die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten, Plasma- und manchmal auch Erythrozyten-Präparaten. Darüber hinaus ist eine psychologische Unterstützung für die Erkrankten von großer Bedeutung.

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

Gezielte (antivirale) Therapie

Aktuell gibt es keine zugelassenen spezifischen antiviralen Arzneimittel gegen MVD. Monoklonale Antikörper-Kombinationen, die für die Behandlung von Ebolafieber durch die FDA zugelassen sind, wirken bei Infektion mit MARV nicht. Mehrere Substanzen befinden sich allerdings in unterschiedlichen Phasen der prä-klinischen und klinischen Entwicklung (de la Vega et al., 2024) Eine tabellarische Zusammenstellung bietet „[Marburg virus therapeutics landscape](#)“ der WHO.

Direkte antivirale Therapie

Remdesivir (RDV) ist ein Monophosphoramidat-Prodrug eines Adenosin-Analogons, das in vitro ein breites Spektrum an antiviraler Aktivität gegen Filoviren, einschließlich MARV und Ebola-Virus (EBOV), sowie gegen SARS-CoV-2, zeigt. In der Behandlung von Ebola-

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

fieber zeigte sich Remdesivir allerdings in der Wirksamkeit der Kombination von zwei verschiedenen Regimen monoklonaler Antikörper gegen das EBOV (Zaire) unterlegen (Mullangu et al., 2019).

Der Wirkmechanismus von RDV beruht auf der Hemmung der viralen Transkription und Replikation durch die Interaktion mit der RNA-abhängigen RNA-Polymerase. In der EU ist [Remdesivir \(Veklury®\)](#) zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit SARS-CoV-2.

Für die Wirksamkeit von RDV bei Infektionen mit MARV liegen Daten aus Tierexperimenten an nicht-menschlichen Primaten (NHP) vor (Cynomolgus-Makaken und Rhesus-Makaken). Der Einsatz von RDV in der Dosierung 10 mg/kg an Tag 4 bis 5 nach Virus-Exposition (Tag 1 der Therapie), gefolgt von 5 mg/kg an darauf folgenden 11 Tagen, führte zu einem Überlebensvorteil bei mit der MARV-Variante Angola 2005 (MARV-Angola) infizierten Tieren (jeweils n=6 Tiere) (Porter et al., 2020). Die Letalität bis Tag 40 nach Exposition konnte im Vergleich zu nicht-behandelten Tieren (Placebo-Gruppe, n=6) um 83 % gesenkt werden. Die Behandlung mit RDV führte auch zur Besserung der Krankheitszeichen und zu einer signifikanten Senkung der Viruslast im Plasma mit Unterschreiten der PCR-Nachweisbarkeitsgrenze am Tag 21 nach Exposition. Darüber hinaus führte die RDV-Behandlung zur signifikanten Verbesserung von laborchemischen Parametern (Leber- und Nierenwerte, Entzündungsparameter) und Gerinnungsparameter wie D-Dimere und Antithrombin. Daten zur Wirksamkeit von RDV im Menschen mit MVD liegen allerdings bisher nicht vor.

Wichtiger Hinweis:

Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen. Remdesivir ist für die Therapie des MVD in Deutschland nicht zugelassen. Es handelt sich um einen Off-Label-Use, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.

Tabelle 3. Experimentelle Therapieoption mit Remdesivir bei MVD (basierend auf Informationen aus den Fachinformationen für [Remdesivir \(Veklury®\)](#) sowie analog zu PALM-Studie (*Schwangere und Stillende*: Therapie von Ebola-Fieber, Mulangu Set al., 2019) sowie [SOLIDARITY-Trial Core Protocol](#).)

Dosierung Remdesivir	Kontraindikationen und häufigste Nebenwirkungen (NW)
<p><u>Erwachsene sowie Kinder > 40 kg:</u></p> <p>initial: 200 mg i.v. (d1), dann: 100 mg i.v. (d2-d14)*,</p> <p>Gabe nur nach strenger Indikationsstellung und individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung (siehe relative KI). Dosierung analog zu der bei Erwachsenen</p> <p><u>Kinder < 40 kg und > 3 kg sowie ≥4 Wochen:</u></p> <p>initial: 5 mg/kg i.v. (d1), dann: 2,5 mg/kg i.v. (d2-d12),</p> <p>*insgesamt 10-14 Tage, je nach Infektionsschwere</p>	<p>Gabe nur nach strenger Indikationsstellung und individueller Risiko-/Nutzen-Abwägung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT ≥ 5 x ULN ▪ Schwangerschaft und Stillzeit (Übergang in Muttermilch) ▪ bekannte Überempfindlichkeit <p>NW:</p> <p>Leberwerterhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem, Sinusbradykardie, Verlängerung der Prothrombinzeit</p>

Weitere niedermolekulare Nukleosidanaloga mit breiter *In vitro*-Aktivität, die einen Überlebensvorteil bei MARV-infizierten NHP gezeigt haben, sind **Favipiravir** (Toyama Kagaku Kōgyō, Tochterfirma von Fujifilm Holdings) und **Galidesivir** (BCX4430, Firma BioCryst Pharmaceuticals). [Favipiravir \(Avigan®\)](#) ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen mehrere Familien von RNA-Viren, das in Japan für die Behandlung von pandemischen Influenza-Infektionen zugelassen ist. Frühe Arbeiten zeigten Wirksamkeit gegen das Ebola-Virus in Mausmodellen sowie in NHP-Modell (Cynomolgus-Makaken), dies konnte jedoch in klinischen Studien nicht bestätigt werden (Guedj et al., 2018; Kerber et al., 2015; Smither et al., 2014; Sissoko et al., 2016). Galidesivir ist ein experimenteller Nukleosidanalogon, der ebenfalls die virale RNA-Polymerase hemmt.

Sowohl Favipiravir als auch Galidesivir zeigten in Studien an Cynomolgus-Makaken, die mit MARV-Angola infiziert wurden, Vorteile in Bezug auf Überleben, wenn die Behandlung zum Zeitpunkt der Infektion (Favipiravir) bzw. 24 oder 48 Stunden nach Virusexposition (Galidesivir) eingeleitet wurde (Bixler et al., 2018; Julander et al., 2021; Warren et al., 2014). Bei Behandlung mit Favipiravir überlebten 5 von 6 Tieren, wenn Favipiravir 14 Tage lang zweimal täglich intravenös (250 mg/kg b.i.d am Tag 1, gefolgt von 150 mg/kg b.i.d am Tag 2-14) verabreicht wurde. Eine orale Verabreichung brachte keinen Nutzen (Bixler et al., 2018). Galidesivir in der Dosierung 50 mg/kg zweimal täglich reduzierte die Virämie und führte zu einer Überlebensrate von 100 % bei den behandelten Tieren, wenn 24 oder

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

48 Stunden nach Infektion mit MARV verabreicht (Warren et al., 2014). Vorläufige und bisher unveröffentlichte Ergebnisse von Phase-I-Studie zeigten gute Tolerabilität von Galidesivir (*BioCryst initiates phase 1 clinical trial of galidesivir*. Press release 2019; *BioCryst Provides Update on Galidesivir Program*. Press release 2020).

Für beide Substanzen liegen ebenso keine Daten zur Wirksamkeit im Menschen mit MVD vor.

Neutralisierende monoklonale Antikörper (nMAK)

Eine Reihe von unterschiedlichen neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAK) wurde gegen Marburg-Virus *in vitro* sowie in Tierversuchen untersucht, darunter MBP091 und sein Vorläufer MR191-N sowie MR186-YTE. Die o.g. nMAK sind die gegen die rezeptorbindende Domäne des MARV-Glykoproteins gerichtet und verhindern dadurch die Virusbindung an das Niemann-Pick-Rezeptor C1 der Wirtszelle (Cross et al., 2018; Cross et al., 2021; Flyak et al., 2015; Mire et al., 2017; King et al., 2018; de la Vega et al., Zhang et al., 2024).

MBP091 (und sein Vorläufer **MR191-N**) ist ein humaner IgG1 lambda nMAK, ursprünglich gewonnen aus dem Blut eines Überlebenden nach einer Marburg-Virus-Infektion und dann weiterentwickelt durch die Firma Mapp Biopharmaceutical zu einem Pan-Marburg-Virus-Therapeutikum für die Behandlung von hämorrhagischem Fieber durch MARV und RAVV. Sowohl MBP091 als auch sein Vorläufer MR191-N wurden in unterschiedlichen NHP-Tiermodellen geprüft. MR191-N schützte Rhesus Makaken vor Tod, wenn zweimalig verabreicht in Dosierung 50 mg/kg i.v., jeweils am Tag 4 und 7 bzw. 5 und 8 nach Infektion mit MARV-Angola. Es überlebten dann alle (Gabe an den Tagen 4 und 7) bzw. 80 % der Tiere (Gabe an den Tagen 5 und 8) (Mire et al., 2017;). In einer Studie mit MBP091 und MARV-Angola (MBP091 Update, 2023) konnte bei der zweimaligen Dosierung 50 mg/kg an den Tagen 5 und 8 nach Infektion ein 40 %-iges Überleben erreicht werden. Durch die Erhöhung der Dosis auf 100 mg/kg (einmalig am Tag 4 oder am Tag 5 nach Infektion) konnte die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben auf 60 % bis 100 % erhöht werden.

Noch in der prä-klinischen Entwicklungsphase wurde MR191-N einer Person im Rahmen eines *Expanded Access* nach einer Hochrisiko-Exposition durch eine Nadelstichverletzung mit einer MARV-kontaminierten Nadel verabreicht. Die betroffene Person ist an MVD nicht erkrankt, unerwünschte Ereignisse wurden unter der Gabe von MR191-N nicht beobachtet (MBP091 Update, 2023). MBP091 wurde in einer klinischen Phase-I-Studie in unterschiedlichen Kohorten in Dosierungen bis zu 100 mg/kg i.v. geprüft. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet (MBP091 Update, 2023).

MR186-YTE (Entwickler Firma Mapp Biopharmaceutical) wurde in einer Studie mit MARV-Variante Angola infizierten Rhesus-Makaken geprüft. Der nMAK wurde in einer einmaligen Dosis von 100 mg/kg i.v. alleine am Tag 5 bzw. Tag 6 nach Infektion sowie in Kombination mit Remdesivir (10 mg/kg i.v. *loading dose* am Tag 5 bzw. 6 nach Infektion, gefolgt von 5 mg/kg i.v. über weitere 11 Tage) verabreicht. Bei dem Monotherapie-Beginn am Tag 5 (MR-186-YTE) bzw. ab Tag 5 (Remdesivir) überlebten entsprechend alle (MR186-YTE-behandelte Kohorte, n=5) oder 80 % der Tiere (Remdesivir-behandelte Kohorte, n=5). In der Kohorte, die mit der Kombinationstherapie ab Tag 6 nach Infektion behandelt wurde,

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

überlebten 80 % der Tiere (n=5). In der Vergleichskohorte, die nicht behandelt wurde (Studienkohorte, n=1 sowie historische Vergleichskohorte, n=19), hat keines der infizierten Tiere überlebt. Ebenso starben alle Tiere in den Kohorten, die am Tag 6 mit alleiniger Gabe von nMAK MR186-YTE behandelt wurden bzw. die ab Tag 6 Remdesivir als alleinige Therapie erhielten (Cross et al., 2021). Dies könnte auf einen potenziellen Vorteil der Kombinationstherapie bezüglich einer Verlängerung des therapeutischen Fensters hinweisen.

Die Firma Mapp Biopharmaceutical entwickelt derzeit den MR186-YTE nMAK zur i.m.-Prophylaxe einer MARV-Infektion (siehe <https://mappbio.com/product-development/>).

Wichtiger Hinweis:

Eine Expertenberatung vor Anwendung ist dringend empfohlen. MBP091 ist für die Therapie des MVD in Deutschland nicht zugelassen. Es handelt sich um eine experimentelle Therapieoption i.S. eines individuellen Heilversuches, über den ausdrücklich aufgeklärt werden muss.

Tabelle 4. Experimentelle Therapieoption mit MBP091 bei MVD (basierend auf Informationen des Herstellers, MBP091 Update, 2023)

Dosierung MBP091
100 mg/kg i.v. einmalig über 2 Stunden
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Prämedikation notwendig

Rekonvaleszentenplasma

Zur Gabe von konzentriertem polyklonalem IgG, das von geimpften und MARV-exponierten NHP gewonnen wurde, liegen Studien mit Rhesus-Makaken vor. In einer Studie wurde die erste Dosis (100 mg/kg i.v.) 48 Stunden nach der Exposition verabreicht, gefolgt von weiteren Dosen an Tag 4 und Tag 8. Die so behandelten Tiere überlebten und entwickelten nur eine leichte Erkrankung (Dye et al., 2012).

Im Kontext einer Behandlung von MVD bei Menschen spielt die Gabe von Rekonvaleszentenplasma eine untergeordnete Rolle. Eine Plasmagewinnung von Überlebenden einer Infektion mit MARV birgt – neben logistischen Hürden – auch die Gefahr, replikationsfähiges Virus durch das Plasma zu übertragen, da derzeit wenig Daten zu Viruspersistenz nach Infektion vorliegen.

Verfügbarkeit der Therapeutika

Remdesivir ist nach der Zulassung und Markteinführung für die Behandlung von COVID-19 über den Großhandel verfügbar und könnte *off label* eingesetzt werden. Favipiravir in oraler Formulierung wurde zu Beginn der COVID-19-Pandemie zentral beschafft und ist aktuell in ausgewählten Apotheken für einen individuellen Heilversuch verfügbar.

Weitere hier genannte experimentelle Therapeutika sind derzeit nicht verfügbar.

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

Immunmodulatorische Therapie

MARV-Virusreplikation führt zur Dysregulation der adaptiven und angeborenen Immunantwort. Eine wesentliche Rolle spielt hier die Unterdrückung der Interferon-Signalwege (Connor et al., 2015; Valmas et al., 2010). Der Zytokinsturm resultiert in erhöhter Gefäßpermeabilität, Gewebeschäden und disseminierter intravasaler Gerinnung (Rougeron et al., 2015). Der Einsatz von immunmodulatorischen Therapeutika zur Behandlung von MVD ist allerdings experimentell und bisher nicht durch Daten belegt.

Postexpositionsprophylaxe

Eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe (PEP) entspricht nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse den o.g. experimentellen Therapieoptionen. Ein derzeit in klinischer Prüfung befindlicher Impfstoff (s.u.) kann auch in Erwägung gezogen werden. Keins der Therapeutika oder Impfstoffe ist für den Einsatz als PEP zugelassen. Die Indikationsstellung für eine PEP sollte daher sehr restriktiv sein. Nach einer relevanten (insbesondere beruflichen) Exposition sollte dennoch eine PEP nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden.

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 Evaluation begleitet).

Alle Kontaktpersonen sollen infektiologisch beraten (bevorzugt über die Expertinnen und Experten des STAKOB, www.rki.de/stakob) und 21 Tage lang nach der Exposition 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 MARV durchgeführt werden.

Präexpositionsprophylaxe

Ein Impfstoff mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen MARV existiert derzeit (noch) nicht. Einige Impfstoffkandidaten befinden sich gegenwärtig in unterschiedlichen Entwicklungsphasen (siehe „[Marburg virus vaccine landscape](#)“ der WHO), darunter Adenovirus-, Vesicular-stomatitis-virus-, rekombinante Protein- und DNA-basierte Impfstoffe (de la Vega et

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

al., 2024; Kortepeter et al., 2020). Einige davon wurden von der WHO zur Bewertung im Rahmen randomisierter klinischer Studien priorisiert (WHO Technical Advisory Group – candidate vaccine prioritization, 2023).

In prä-klinischen Studien mit NHP führte eine prä-expositionelle Impfung zum 60 % bis 100 % Schutz vor tödlichem Infektionsverlauf, je nach eingesetztem Impfstoff, Impfreime und Virusexposition. ChAdOx1-Marburg-Vakzin der Universität Oxford wird in Phase-I-Studie getestet (*Oxford scientists launch first-in-human vaccine trial for deadly Marburg virus. University Oxford*, Press release from 12. July 2024).

Der auf der cAd3-Plattform basierende Impfstoff der Firma Sabin befindet sich in Uganda und Kenia in Phase-2-Studien und wurde im Ausbruch in Ruanda (2024) eingesetzt. Die Ergebnisse der klinischen Phase-1-Studien und der nicht-klinischen Studien zeigen, dass der Impfstoff sicher ist und schnelle, robuste Immunreaktionen hervorruft (*Sabin Vaccine Institute Delivers Marburg Vaccines to Combat Outbreak in Rwanda*. Press release from 5. October 2024).

Literaturverzeichnis

Bauer MP, Timen A, Vossen ACTM, et al. Marburg haemorrhagic fever in returning travellers: an overview aimed at clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Apr;21S:e28-e31. doi: 10.1111/1469-0691.12673. Epub 2015 Jun 22. PMID: 24816494.

Bixler SL, Bocan TM, Wells J, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) in nonhuman primates infected with Ebola virus or Marburg virus. *Antiviral Res* 2018; 151:97–104.

Brainard J, Pond K, Hooper L, et al. Presence and Persistence of Ebola or Marburg Virus in Patients and Survivors: A Rapid Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Feb 29;10(2):e0004475. doi: 10.1371/journal.pntd.0004475. PMID: 26927697; PMCID: PMC4771830.

Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, et al. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses.* 2012 Oct 1;4(10):1878-927. doi: 10.3390/v4101878. PMID: 23202446; PMCID: PMC3497034.

Coffin KM, Liu J, T.K. Warren CD, et al. Persistent Marburg virus infection in the testes of nonhuman primate survivors. *Cell Host Microbe*, 24 (2018), pp. 405-416

Connor JH, Yen J, Caballero IS, et al. Transcriptional Profiling of the Immune Response to Marburg Virus Infection. *J Virol.* 2015 Oct;89(19):9865-74. doi: 10.1128/JVI.01142-15. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26202234; PMCID: PMC4577901.

Cross RW, Mire CE, Feldmann H, et al. Post-exposure treatments for Ebola and Marburg virus infections. *Nat Rev Drug Discov.* 2018. Epub 2018/05/05. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.73> PMID:29725132.

Cross RW, Bornholdt ZA, Prasad AN, et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. *Nat Commun.* 2021; 12(1):1891. Epub 2021/03/27. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22132-0> PMID: 33767178; PubMed Central PMCID: PMC7994808.

de La Vega MA, Xiii A, Massey S, et al. An update on nonhuman primate usage for drug and vaccine evaluation against filoviruses. *Expert Opin Drug Discov.* 2024 Aug 18:1-27. doi: 10.1080/17460441.2024.2386100. Epub ahead of print. PMID: 39090822.

Dye JM, Herbert AS, Kuehne JF, et al. Postexposure antibody prophylaxis protects non-human primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109 (2012), pp. 5034-5039, [10.1073/pnas.1200409109](https://doi.org/10.1073/pnas.1200409109)

Flyak, Al. et al. Mechanism of human antibody-mediated neutralization of marburg virus. *Cell* 160, 893–903 (2015).

Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med.* 2018 Mar 27;15(3):e1002535. doi: 10.1371/journal.pmed.1002535. PMID: 29584730; PMCID: PMC5870946.

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

Julander JG, Demarest JF, Taylor R, et al. An update on the progress of galidesivir (BCX4430), a broad-spectrum antiviral. *Antiviral Res.* 2021 Nov;195:105180. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105180. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34551346; PMCID: PMC8483777.

Karami H, Letafati A, Fakhr SSH. Can Marburg virus be sexually transmitted? *Health Sci Rep.* 2024 Aug 2;7(8):e2270. doi: 10.1002/hsr2.2270. PMID: 39100711; PMCID: PMC11294869.

Kerber R, Lorenz E, Duraffour S, et al. Laboratory findings, compassionate use of favipiravir, and outcome in patients with Ebola virus disease, Guinea, 2015 –a retrospective observational study. *J Infect Dis.* 2019;220(2):195–202. doi: 10.1093/infdis/jiz078.

King, LB, et al. The Marburg-Virus-neutralizing human monoclonal antibody MR191 targets a conserved site to block virus receptor binding. *Cell Host Microbe* 23, 101–109 e104 (2018)

Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, et al. Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:233-242. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.042. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758690; PMCID: PMC7397931.

Kuming BS, Kokoris N. Uveal involvement in Marburg virus disease. *Br J Ophthalmol.* 1977 Apr;61(4):265-6. doi: 10.1136/bjo.61.4.265. PMID: 557985; PMCID: PMC1042937.

Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014 Apr;104:153-5. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.012. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462697.

Mire, CE, et al. Therapeutic treatment of Marburg and Ravn virus infection in nonhuman primates with a human monoclonal antibody. *Sci. Transl. Med.* <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8711> (2017).

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al; PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31774950

Porter DP, Weidner JM, Gomba L, et al. Remdesivir (GS-5734) Is Efficacious in Cynomolgus Macaques Infected With Marburg Virus. *J Infect Dis.* 2020 Nov 9;222(11):1894-1901. doi: 10.1093/infdis/jiaa290. PMID: 32479636.

Rougeron V, Feldmann H, Grard G, et al. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J Clin Virol.* 2015 Mar;64:111-9. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.014. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25660265; PMCID: PMC11080958.

Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, et al. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014 Apr;104:153-5. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.012. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462697.

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907

Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. 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;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967.

Valmas C, Grosch MN, Schümann M, et al. Marburg virus evades interferon responses by a mechanism distinct from ebola virus. *PLoS Pathog.* 2010 Jan 15;6(1):e1000721. doi: 10.1371/journal.ppat.1000721. PMID: 20084112; PMCID: PMC2799553.

Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508:402–5.

Zhang Y, Zhang M, Wu H, et al. A novel MARV glycoprotein-specific antibody with potentials of broad-spectrum neutralization to filovirus. *Elife.* 2024 Mar 25;12:RP91181. doi: 10.7554/eLife.91181. PMID: 38526940; PMCID: PMC10963030.

Weitere Quellen

Marburg virus disease. WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Marburg-Virus-disease> (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

BioCryst BioCryst initiates phase 1 clinical trial of galidesivir. 2019. <https://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/biocryst-initiates-phase-1-clinical-trial-galidesivir> press release, January 2, 2019 (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

BioCryst 2020. BioCryst Provides Update on Galidesivir Program. <https://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/biocryst-provides-update-galidesivir-program> press release, December 22, 2020 (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

MBP091 Update. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/taranyhuis_session-4_mappbio_marvac_consultation_10-march-2023.pdf?sfvrsn=c987d645_3 (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

MappBiopharmaceuticals. Product development. <https://mappbio.com/product-development/> (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

WHO Technical Advisory Group – candidate vaccine prioritization. Summary of the evaluations and recommendations on the four Marburg vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/who-technical-advisory-group---candidate-vaccine-prioritization--summary-of-the-evaluations-and-recommendations-on-the-four-marburg-vaccines> (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

Oxford scientists launch first-in-human vaccine trial for deadly Marburg virus. University Oxford, Press release from 12. July 2024 <https://www.ovg.ox.ac.uk/news/oxford-scientists-launch-first-in-human-vaccine-trial-for-deadly-Marburg-Virus> (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

Sabin Vaccine Institute Delivers Marburg Vaccines to Combat Outbreak in Rwanda. Press release from 5. October 2024. <https://www.sabin.org/resources/sabin-vaccine-institute-delivers-marburg-vaccines-to-combat-outbreak-in-rwanda/> (zuletzt aufgerufen am 23.01.2025)

Hinweise zur Therapie und Prophylaxe von Marburgfieber

Stand: Februar 2025; veröffentlicht unter <http://www.rki.de/stakob>, DOI:10.25646/12907