

## Wolfgang-Stille-Preis 2022

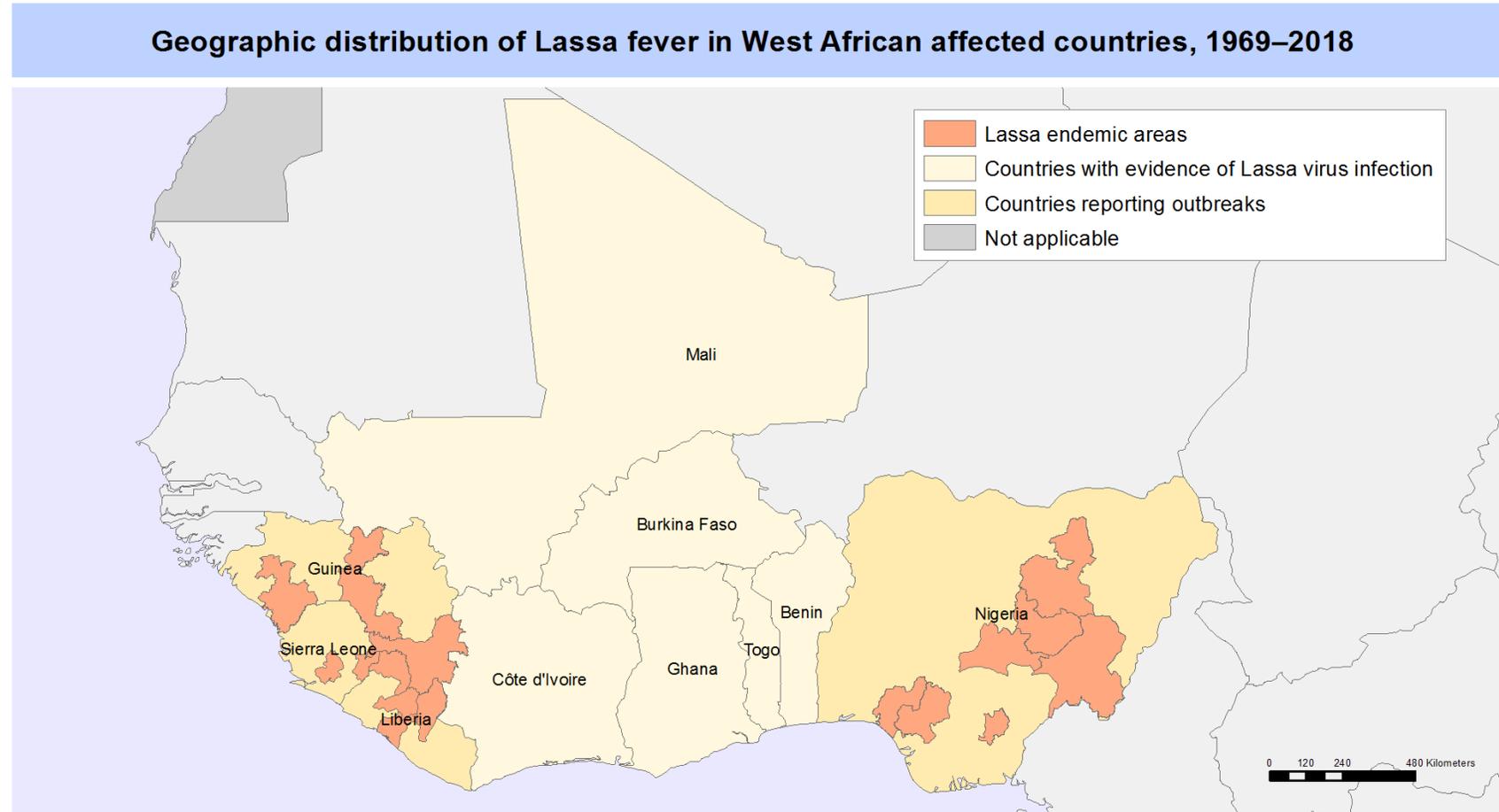
# Pharmakokinetik von Ribavirin in der Behandlung von Lassafieber in Nigeria

Dr.med.univ. Mirjam Groger, PhD

Abteilung für Klinische Forschung  
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

- Familie: Arenaviridae
- Reservoir: *Mastomys natalensis*
- Transmission von Mensch zu Mensch möglich
- Erregernachweis: Molekulardiagnostik
- Von WHO als Pathogen mit priorisiertem Forschungs- und Entwicklungsbedarf eingestuft

- Jährliche Ausbrüche
  - bis zu 300.000 Infektionen
  - >5000 Todesfälle
- 20% der Infektionen mit schwererem Verlauf
- Sterblichkeit bei Hospitalisierten bis zu 30%



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Information Evidence and Research (IER) World Health Organization



© WHO 2018. All rights reserved.

- Ribavirin

**Table 1. Outcome of Lassa Fever in Patients Admitted with Serum Aspartate Aminotransferase Levels  $\geq 150$  IU per Liter, According to Treatment.**

	OUTCOME		% OF CASES FATAL
	LIVED	DIED	
No therapy	27	33	55
IV ribavirin*	51	12	19
Oral ribavirin†	12	2	14
Plasma‡	14	14	50

\*Significantly better than no therapy ( $P = 0.00003$  by Fisher's exact test). Also significantly better than plasma ( $P = 0.003$ ). IV denotes intravenous.

†Significantly better than no therapy ( $P = 0.006$ ).

‡Not significantly different from no therapy ( $P = 0.30$ ).

Irrua ribavirin regimen	McCormick regimen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Loading dose: 100mg/kg (7g maximum total dose; 2/3 stat, 1/3 8h later)</li><li>• Days 2-7: 25 mg/kg once daily</li><li>• Days 8-10: 12.5 mg/kg once daily</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loading dose: 33mg/kg (maximum dose of 2.64g) stat</li><li>• Day 1-4: 16mg/kg (maximum dose of 1.28g) 6 hourly</li><li>• Day 5-10: 8mg/kg (maximum dose of 0.64g) 8 hourly</li></ul>

Source: NCDC National Guidelines for Lassa Fever Case Management, November 2018

- Weltweit größtes Lassafieber-Therapiezentrum
- Seit 2018 Aufbau eines klinischen Studienzentrums für Lassafieber
- Roadmap für Forschung

*Clinical Infectious Diseases*

**MAJOR ARTICLE**



# Pharmacokinetics of Ribavirin in the Treatment of Lassa Fever: An Observational Clinical Study at the Irrua Specialist Teaching Hospital, Edo State, Nigeria

**Mirjam Groger,<sup>1,2,3,a</sup> Peter Akhiden,<sup>4,a</sup> Christine J. Kleist,<sup>5,a</sup> Femi O. Babatunde,<sup>4,a</sup> Osahogie Edeawe,<sup>4</sup> Julia Hinzmann,<sup>3,6</sup> ThankGod Akhigbe,<sup>4</sup> Joy Nwatur, <sup>4</sup> Gloria Eifediyi,<sup>4</sup> Jonas Müller,<sup>3,6</sup> Mette Hinrichs,<sup>3,6</sup> Meike Pahlmann,<sup>3,6</sup> Francisca Naana Sarpong,<sup>1,2,3</sup> Christine Wagner,<sup>1,2,3</sup> Anke Thielebein,<sup>3,6</sup> Louis Aihonwalan,<sup>4</sup> Till Koch,<sup>1,2,3</sup> Maria Riedner,<sup>7</sup> Ephraim Ogbaini-Emovon,<sup>4</sup> Sylvanus Okogbenin,<sup>4</sup> Stephan Günther,<sup>3,6,b</sup> Sebastian G. Wicha,<sup>5,b</sup> Michael Ramharter,<sup>1,2,3,b,c</sup> Lisa Oestereich,<sup>3,6,b</sup> Sophie Duraffour,<sup>3,6,b</sup> and Cyril Eramet<sup>4,b</sup>**

<sup>1</sup>Department of Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany; <sup>2</sup>Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>3</sup>German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Hamburg–Lübeck–Borstel–Riems, Hamburg, Germany; <sup>4</sup>Irrua Specialist Teaching Hospital, Irrua, Nigeria; <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Hamburg, Hamburg, Germany; <sup>6</sup>Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany; and <sup>7</sup>Department of Chemistry, University of Hamburg, Hamburg, Germany

Prospektive monozentrische Beobachtungsstudie unter klinischen Studienbedingungen

Hauptziel:

- Pharmakokinetik der Routinebehandlung (Irrua Ribavirin Regime)

Studienpopulation:

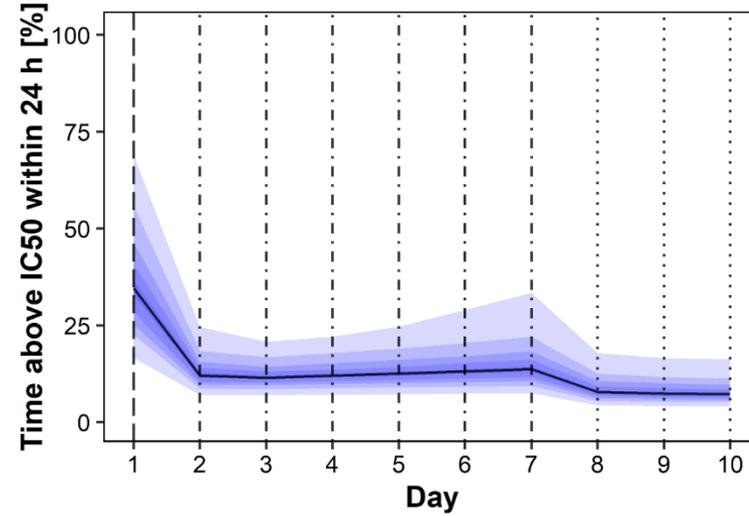
- Mild erkrankte Lassafieberpatienten  $\geq 18$  Jahre
- PCR bestätigte Erkrankung

PK-Blutabnahme

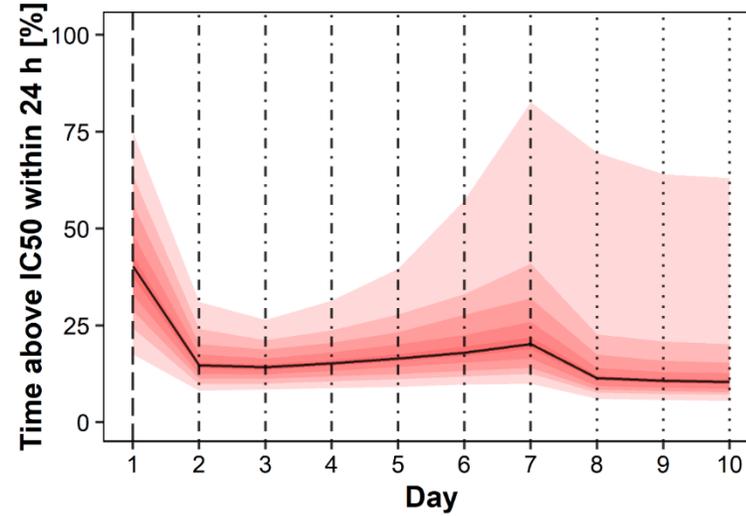
- Vor, sowie 0.5, 1, 3, 5, 8, 12 und 24 Stunden nach routinemäßiger Ribaviringabe an den Tagen 1, 4 und 10

# Simulierte Zeit über IC<sub>50</sub> innerhalb von 24h

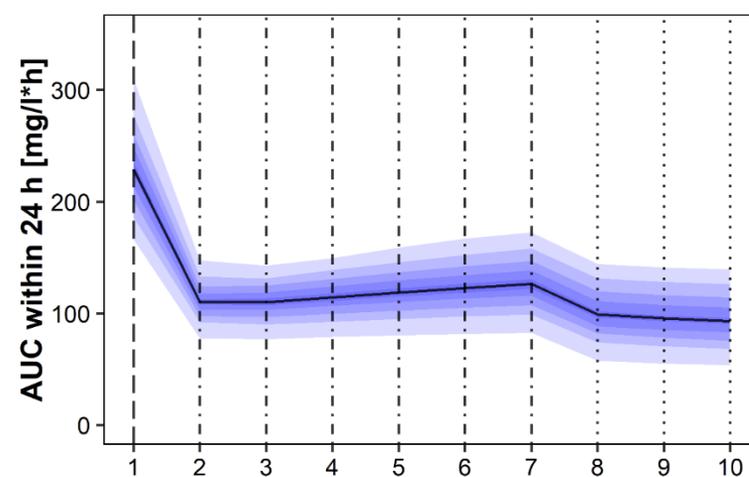
**A** Male



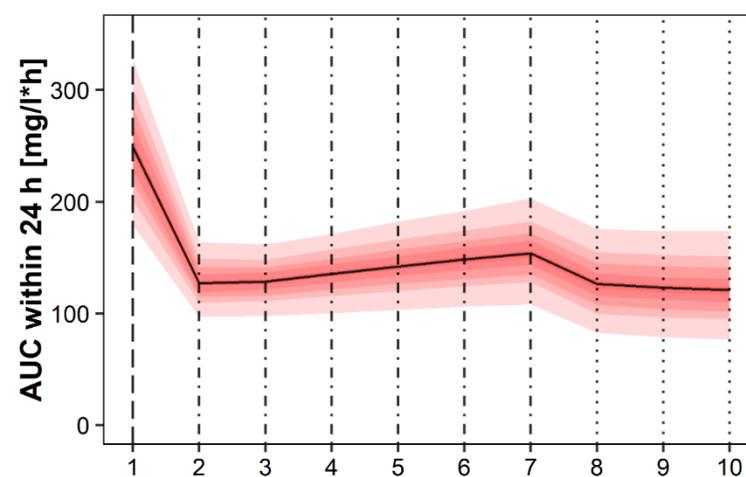
**B** Female



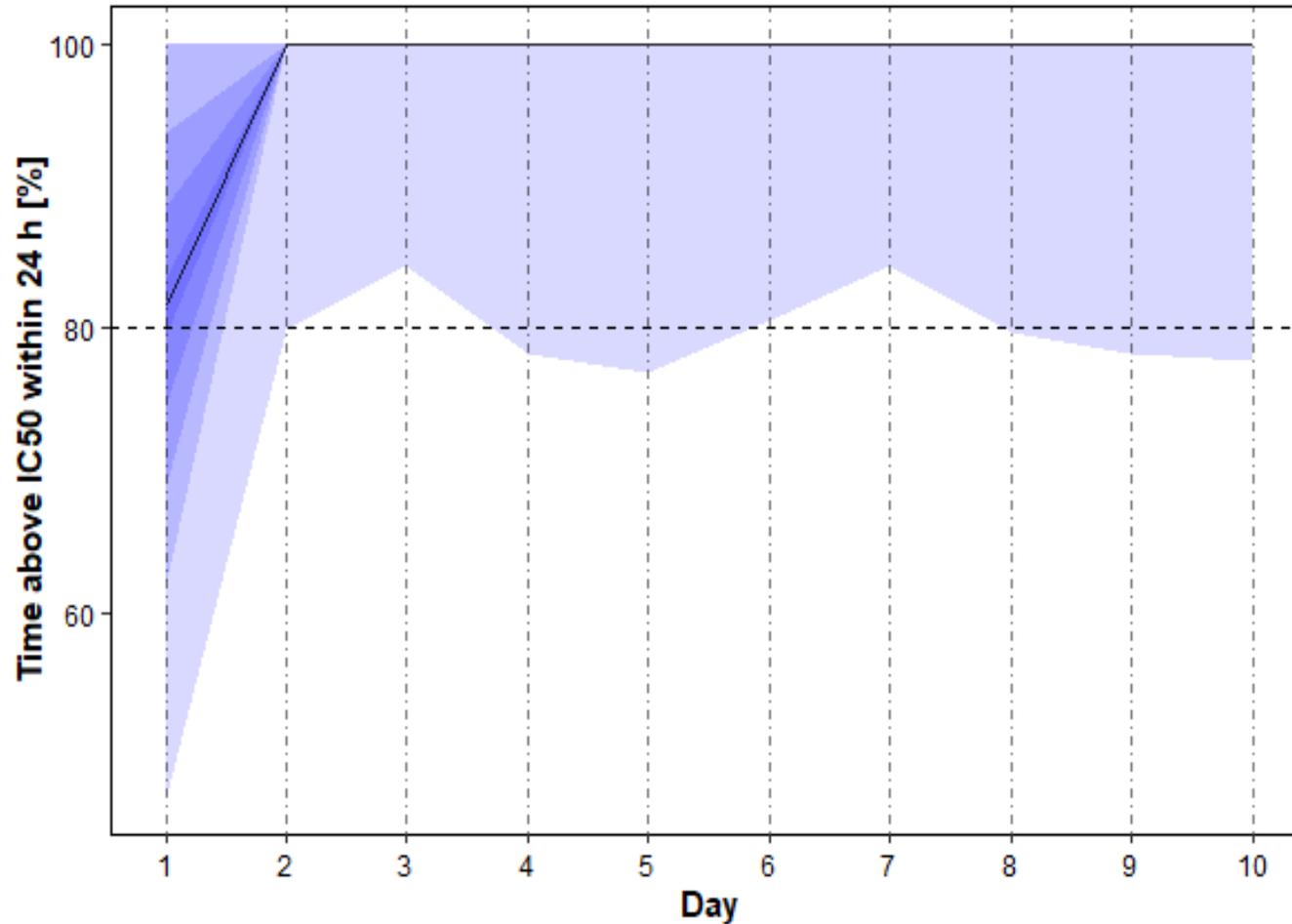
**C** Male



**D** Female



# Simulierte Zeit über $IC_{50}$ mit dem Ziel, dass etwa 80 % der Zeit oberhalb der $IC_{50}$ für 95 % der Bevölkerung erreicht werden



Day	Time [h]	Dose [mg/kg]	
		Female	Male
<b>1</b>	0	100*	100*
	12	100*	100*
<b>2</b>	24	50	75*
	36	40	75*
<b>3</b>	48	40	50
	60	40	50
<b>4</b>	72	25	40
	84	25	40
<b>5</b>	96	25	35
	108	25	35
<b>6</b>	120	25	35
	132	25	35
<b>7</b>	144	25	35
	156	20	35
<b>8</b>	168	20	35
	180	20	35
<b>9</b>	192	20	35
	204	20	30
<b>10</b>	216	20	30
	228	20	30

# Simulierte Zeit über IC<sub>50</sub> mit dem Ziel, dass etwa 80 % der Zeit oberhalb der IC<sub>50</sub> für 95 % der Bevölkerung erreicht werden

Irrua ribavirin regimen	McCormick regimen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Loading dose: 100mg/kg (7g maximum total dose; 2/3 stat, 1/3 8h later)</li> <li>Days 2-7: 25 mg/kg once daily</li> <li>Days 8-10: 12.5 mg/kg once daily</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Loading dose: 33mg/kg (maximum dose of 2.64g) stat</li> <li>Day 1-4: 16mg/kg (maximum dose of 1.28g) 6 hourly</li> <li>Day 5-10: 8mg/kg (maximum dose of 0.64g) 8 hourly</li> </ul>

Day	Time [h]	Dose [mg/kg]	
		Female	Male
1	0	100*	100*
	12	100*	100*
2	24	50	75*
	36	40	75*
3	48	40	50
	60	40	50
4	72	25	40
	84	25	40
5	96	25	35
	108	25	35
6	120	25	35
	132	25	35
7	144	25	35
	156	20	35
8	168	20	35
	180	20	35
9	192	20	35
	204	20	30
10	216	20	30
	228	20	30

- Geringe Zeitanteile über  $IC_{50}$  (und  $IC_{90}$ ) → Relevanter antiviraler Effekt in dieser Dosierung unwahrscheinlich

- Wirkmechanismus von Ribavirin in Lassafieber
- Neue Therapieoptionen

- Erste GCP-konforme klinische Therapiestudie „SAFARI“ abgeschlossen (Favipiravir vs Ribavirin)
- Plattformstudie INTEGRATE

## INTEGRATE

A GLOBAL ALLIANCE AGAINST LASSA FEVER



**Virology Department, BNITM:**

Stephan Günther, Sophie Duraffour, Lisa Oestereich, Julia Hinzmann, Meike Pahlmann, Jonas Müller, Mette Hinrichs

**Clinical Research Department, BNITM:**

Michael Ramharter, Christine Wagner, Francisca Naana Sarpong, Till Koch

**Clinical Pharmacy Department, University of Hamburg:**

Sebastian G. Wicha, Christine J. Kleist

**Institute for Lassa Fever Research and Control, ISTH:**

Peter Akhiden, Cyril Erameh, Osahogie Edeawe, ThankGod Akhigbe, Femi O. Babatunde, Joy Nwaturor, Louis Aihonwalan, Gloria Eifediyi, Ephraim Ogbaini-Emovon, Sylvanus Okogbenin

