Ebola: is Europa klaar voor een dergelijke epidemie?

Rijksuniversiteit Groningen

Bachelor scriptie 2014

Door: Jolien Fledderus

Begeleider: prof. dr. H.G.M. Niesters

# Abstract

De eerste uitbraak van Ebola was in 1976 in Noord Zaïre. Sinds december 2013 is er opnieuw een Ebola epidemie in West Afrika en dit is de grootste Ebola epidemie ooit.

Naar aanleiding van deze Ebola epidemie in West Afrika rijst de vraag: Zijn wij in Europa wel voorbereid op een dergelijke epidemie. Om deze vraag te beantwoorden word Ebola als voorbeeld gebruikt. Ebola is een negatief strengs RNA virus en dringt d.m.v. receptor gemedieerde endocytose en macropinocytose de cel binnen. Het reservoir voor het Ebola virus is een fruit etende vleermuis, die het Ebola virus kan overdragen op o.a. apen maar ook op mensen. Ebola wordt alleen overgedragen door direct contact en niet aerogeen. Een Ebola infectie zorgt voor een scala aan symptomen waaronder een hemorragische koorts. Een hemorragische koorts zorgt voor ernstige inwendige en onderhuidse bloedingen. Het stellen van de diagnose voor Ebola is moeilijk en wordt momenteel vaak gedaan door het gebruik van de PCR techniek. Communicatie is een van de grootste problemen van deze epidemie. Door deze angst ontstaat er veel sociale onrust, wantrouwen maar ook misvattingen bij de bevolking over o.a. de verspreiding en inperking van Ebola. Door een betere communicatie verminderd de angst en kan er betere voorlichting gegeven worden aan de bevolking. Niet alleen in West Afrika maar ook in Europa zorgt angst voor problemen. De angst voor Ebola is groter dan het eigenlijke risico. Een groot probleem in Afrika is tevens de slechte gezondheidszorg wat o.a. leidt tot een tekort aan behandelingscentra en hulpverlenend personeel. Ook Europa is niet voorbereid om een groot aantal Ebola besmette patiënten zoals we dit zien in West Afrika, op te vangen. Deze problemen leiden tot de conclusie dat Europa ondanks de goede gezondheidzorg en het aantal ziekenhuizen niet klaar is voor een epidemie zoals Ebola. Om Europa klaar te maken voor een epidemie als Ebola is het verbeteren van de communicatie en een uniform beleid belangrijk.

Inhoud

[Abstract 1](#_Toc405890052)

[Introductie 3](#_Toc405890053)

[Herkomst en Geschiedenis 5](#_Toc405890054)

[Pathogenese en Pathologie 8](#_Toc405890055)

[Huidige therapie en therapie ontwikkeling 10](#_Toc405890056)

[Problemen en misvattingen 12](#_Toc405890057)

[Discussie 16](#_Toc405890058)

[Referenties 17](#_Toc405890059)

# Introductie

Naar aanleiding van de huidige Ebola epidemie in West Afrika rijst de volgende vraag: zijn we in Europa wel voorbereid op een dergelijke epidemie. Bij een epidemie zoals Ebola is het belangrijk te begrijpen wat Ebola is, hoe het wordt overgedragen, of er een behandeling is en wat de grote uitdagingen zijn bij een dergelijke epidemie. Hiervoor kijken we eerst naar de kenmerken van het Ebola Virus.

Ebola is een Filovirus. Deze virussen vallen onder de mononegavirales en zorgen voor een hemorragische koorts (HK**).** Kenmerken van een hemorragische koorts zijn ernstige bloedingen die zowel onderhuids als inwendig kunnen voorkomen.

De eerste gevallen van Filovirus infecties werden in 1967 voor het eerst beschreven in de Duitse steden Marburg en Frankfurt am Main en in Belgrado (Joegoslavië). Deze soort werd geïdentificeerd als het Marburg virus. In 1976 werden er in Zuid Soedan en Noord Zaïre, nu beter bekend als de Democratische Republiek Congo (DRC), soortgelijke gevallen beschreven. Dit werd door Guido van der Groen en Peter Riot in het microbiologische laboratorium van Antwerpen geïdentificeerd als het Ebola virus, genoemd naar de Ebola rivier in de DCR.

Het Marburg virus en het Ebola virus zijn beide Filovirussen. Filovirussen zijn door een envelop omgeven virussen, zijn niet gesegmenteerd en het zijn negatief-strengs RNA virussen. RNA virussen hebben vergeleken met DNA virussen een zeer hoge mutatie snelheid. Deze Filovirussen zijn mogelijk de meest overdraagbare van alle HK virussen (Farrar et al., 2014). Filovirussen hebben een karakteristieke draadvormige structuur waaraan ze hun naam te danken hebben (figuur 1). Ebola virus partikels zijn zo’n 80 nm in diameter maar hebben heel verschillende lengtes tot wel 14.000 nm. Het genoom van het Ebola virus is ongeveer 19.000 nucleotiden lang (Leroy et al., 2004**)**. Het genoom bestaat uit zeven genen in de volgorde 3’ leader, nucleoproteïne, virion eiwit (VP) 35, VP40, Glycoproteïne (GP), VP30, VP24, RNA-afhankelijke RNA polymerase (L)-5’trailer (Feldmann & Geisbert, 2011). Het genoom codeert voor zeven structurele eiwitten en één niet-structureel eiwit namelijk het oplosbare GP. De zeven genen die coderen voor structurele eiwitten zijn allen monocistronic. Dit betekent dat ze coderen voor één enkel eiwit. Een belangrijke eigenschap van het Ebola virus is het GP. Het Ebola virus produceert het GP dat in grote aantallen worden uitgescheiden door de geïnfecteerde cellen. Ook wordt het membraan van de envelop van het virus gecoat met de GP’s (Pourrut et al., 2005).

Het Ebola virus is een zoönose wat betekent dat het een infectieziekte is die kan worden overgedragen van dier op mens. Het virus wordt overgedragen via direct contact en kan niet via een aerosol worden overgedragen. Zoals eerder genoemd veroorzaakt Ebola een hemorragische koorts. Virale hemorragische koortsen zorgen voor ernstige ziekte en een hoge letaliteit. De hoge letaliteit en het gebrek aan vaccinaties en behandelingen maakt dat het Ebola virus een serieuze dreiging is voor de publieke gezondheid. Het Ebola virus staat dan ook op de Category A bioterrorisme lijst van het “Centre for Disease Control and Prevention” (CDC).



Figuur 1: De karakteristieke draadvormige structuur van een Filovirus. Overgenomen van “Ebola and Marburg Fevers,” ECDC, 2014.

**Filovirus binnenkomst in de cel**

Filovirussen komen de cel binnen met behulp van verschillende mechanismen waaronder receptor-gemedieerde endocytose, macropinocytose en lipide-raft afhankelijke endocytose.

Receptor gemedieerde endocytose is het proces waarbij moleculen aan receptoren binden. Dit leidt tot opsonisatie van de receptoren en het ligand met clatherines. Er wordt een clatherine gecoat blaasje gevormd. Na afsplitsing van het plasma membraan worden de blaasjes ontdaan van hun coat waarna het fuseert om een vroeg endosoom te vormen. Macropinocytose is een proces waarbij grote volumes worden opgenomen vanuit de extracellulaire vloeistof. Eenmaal ingekapseld fuseren de vesicles met lysosomen om hydrolyse plaats te laten vinden. Macropinocytose is een niet specifiek proces, in tegenstelling tot receptor gemedieerde endocytose (Happy Miller & Chandran, 2012). Lipide-raft afhankelijke endocytose is het proces waarbij een virus bindt aan specifieke gangliosiden in lipide rafts waarna deze worden getransporteerd naar het endoplasmatisch reticulum en endocytose volgt (El-Sayed & Harashima, 2013). Internalisatie van het Ebola virus in de cel vindt vooral plaats door receptor gemedieerde endocytose en macropinocytose.

Het al kort besproken GP is belangrijk in receptor gemedieerde endocytose en bij macropinocytose (Olejnik et al., 2011). Rijp GP is verdeeld in GP1 en GP2 subunits. Het GP wordt gevormd uit het GP0 precursor eiwit. Dit GP0 wordt geknipt in het Golgi netwerk door furine of furine achtige proteases, hieruit worden de GP1 en GP2 subunits gevormd. GP1 is betrokken bij de interactie met de receptoren en reguleert de activiteit van het transmembraan subunit GP2. GP2 zorgt voor fusie van het virale en cellulaire membraan (Happy Miller & Chandran, 2012). Het GP medieert tevens interacties met de oppervlakte moleculen op de cel waarna het macropinocytose induceert (Happy Miller & Chandran, 2012). Macropinocytose wordt misbruikt door het virus omdat de relatief grote virionen de cel niet binnen kunnen komen met behulp van de kleinere endocytotische blaasjes.

De route van opname door de cel is afhankelijk van het virus gecodeerde GP. Opname van Ebola virus door de cel hangt niet af van virus partikel grootte of morfologie,dit laat zien dat interacties van het GP met de oppervlakte van de cel een initiatie signaal afgeeft (Happy Miller & Chandran, 2012). Na opname worden de virus partikels geïnternaliseerd in endosomen en vindt er fusie plaats met het virale membraan. Deze fusie wordt mogelijk gemaakt door het geknipte GP2 product. Om fusie te laten starten is het GP1 product vereist, waarbij het GP1 wordt geknipt door Cathepsine B en Cathepsine L. Na fusie van het cellulaire en het virale membraan wordt het virale nucleocapside losgelaten in het cytoplasma van de cel, waarna transcriptie en replicatie van het virale genoom plaatsvind. Het gerepliceerde RNA wordt omgeven door nucleocapside eiwitten. Deze nieuwe virus deeltjes worden getransporteerd naar het membraan waar afsplitsing plaatsvindt. In figuur 2 wordt dit proces weergegeven.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is viruses-03-01501f1.jpg

Figuur 2: In deze figuur is de infectie van een cel door een Filovirus weergegeven. Het virus komt de cel binnen via macropinocytose of receptor-gemedieerde endocytose. Na fusie van het virale membraan met het celmembraan, wordt het virale nucleocapside in het cytoplasma afgegeven. Het nucleocapside dient als template voor transcriptie en replicatie. Het door nucleocapside eiwit omgeven RNA wordt naar het celmembraan getransporteerd waarna afsplitsing plaatsvindt. Overgenomen van “Intracellular events and cell fate in filovirus infection,” door Olejnik et al., 2011, *virusses*, 3, p. 1506.

# Herkomst en Geschiedenis

**Herkomst**

Recentelijk onderzoek impliceert dat fruit-etende vleermuizen waarschijnlijk het natuurlijke Filovirus reservoir zijn (Happy Miller & Chandran, 2012). Mensen die in contact komen met het leefgebied van deze vleermuizen lopen het risico besmet te worden met het Ebola virus. Vaak vindt deze infectie plaats via direct contact met de geïnfecteerde vleermuis, door in aanraking te komen met het speeksel of de uitwerpselen, of door consumptie. Een andere route van infectie is via niet-humane primaten, zoals apen. Deze dieren zijn besmet door het speeksel of de uitwerpselen van de vleermuis en ontwikkelen net als de mens ernstige fatale symptomen. Deze dieren fungeren dan als intermediaire gastheer voor het virus waarna het kan worden overgedragen op mensen door contact met de lichaamsvloeistoffen of het bloed van deze dieren na slachting en consumptie (Farrar et al., 2014).

**Geschiedenis en Uitbraken**

Zoals eerder genoemd was de eerste uitbraak van Ebola in 1976 in Zuid Soedan en de DRC.

Het Ebolagenus omvat 5 soorten waaronder het Zaire Ebolavirus, Soedan Ebolavirus, Bundibugyo Ebolavirus, Taï Forest (Cote dÍvouire) Ebolavirus en hetReston *Ebolavirus* (Feldmann & Geisbert, 2011)*.* De uitbraken in Zuid Soedan en de DRC werden veroorzaakt door twee soorten namelijk het *Zaire Ebolavirus* en *Soedan Ebolavirus*, welke evenals het *Bundinugyo* en het *Tai Forest Ebolavirus*, voorkomen in Afrika. Deze vier soorten kunnen ziekte veroorzaken bij de mens. De vijfde soort is het *Reston Ebolavirus*. Dit Ebola virus is ontdekt in de Filipijnen en werd in 1989 voor het eerst beschreven en geïsoleerd uit Cynomolgus apen. Het *Reston Ebolavirus* zorgt voor een asymptomatische ziekte in mensen en is onschadelijk voor mensen (Casillas et al., 2003).

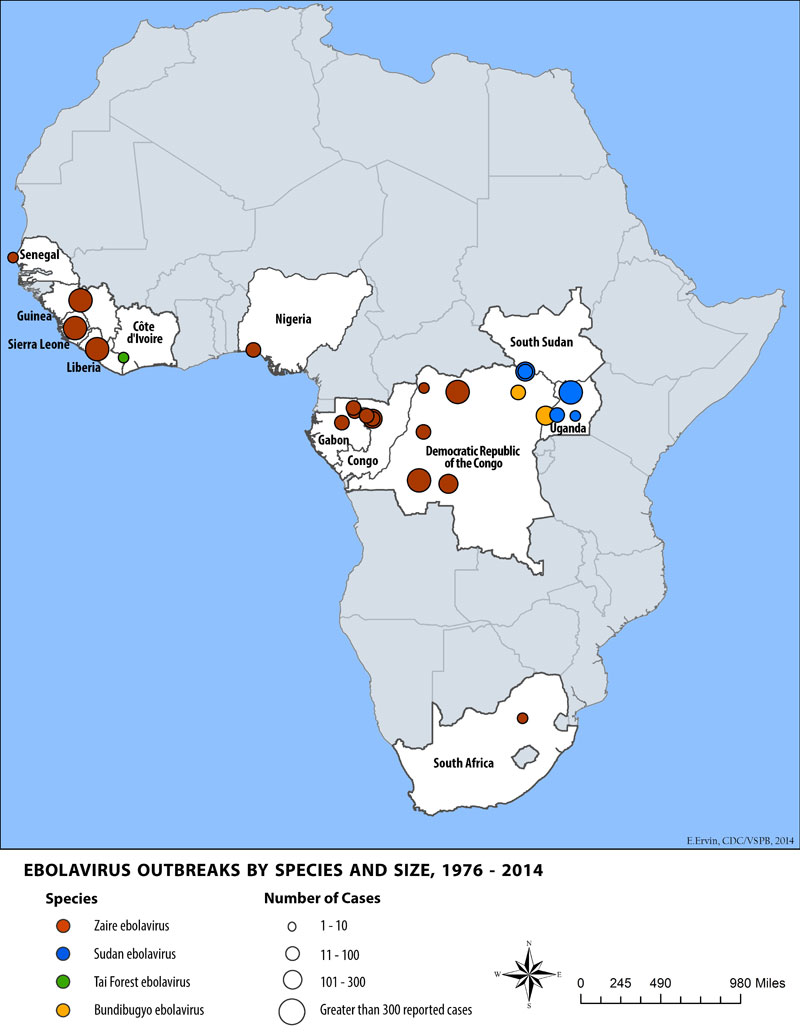
Van 1977 tot 1994 zijn er verschillende kleine uitbraken van Ebola geweest in onder andere Afrika, de Filipijnen en in quarantainevoorzieningen in de VS. Hierbij zijn geen sterfgevallen bekend onder de patiënten. Behalve in 1994 in Gabon. Hier waren verschillende mijnwerkers van goudmijnen in het regenwoud besmet. In deze toch kleine uitbraak zijn 60% van de besmette patiënten overleden. In de quarantainevoorzieningen in de VS werd het *Reston Ebolavirus* geïntroduceerd door geïmporteerde apen uit de Filipijnen (CDC, 2014).

In 1995 was er een uitbraak in de DRC. De patiënten kwamen uit gebieden waar bos grenst aan de stad. Het virus werd verspreid door familie contact en in ziekenhuizen. Bij deze uitbraak overleed 81% van de patiënten. In 1996 zijn overal ter wereld wederom kleine uitbraken geweest met 2 tot geen sterfgevallen.

In 2000 was er een grote uitbraak in Uganda waarbij het *Soedan Ebolavirus* is geïdentificeerd. De belangrijkste risico’s verbonden aan deze uitbraak waren het bijwonen van begrafenissen van met Ebola besmette patiënten, het contact hebben met patiënten in een familie en het verstrekken van medische zorg zonder de juiste beschermende maatregelen. Hierbij moet gedacht worden aan beschermende kleding voor de medische hulpverleners omdat Ebola overgedragen wordt via direct contact.Bij deze uitbraak stierf 53% van de patiënten. Van 2001 tot 2004 zijn er kleine uitbraken geweest van het Ebola virus in de DCR, Soedan, Rusland en Gabon. In deze uitbraken waren er niet veel beschreven patiënten maar wel met een hoog sterftecijfer (CDC, 2014).

In 2007 zijn er nog uitbraken geweest in DRC en in Uganda waarbij vooral in de DRC veel patiënten overleden. Van 2008 Tot 2013 zijn er in Uganda en de DRC nog kleine uitbraken geweest van verschillende stammen van het Ebola virus (CDC, 2014).

In figuur 3 zijn alle uitbraken van 1976 tot 2014 in Afrika weergegeven.



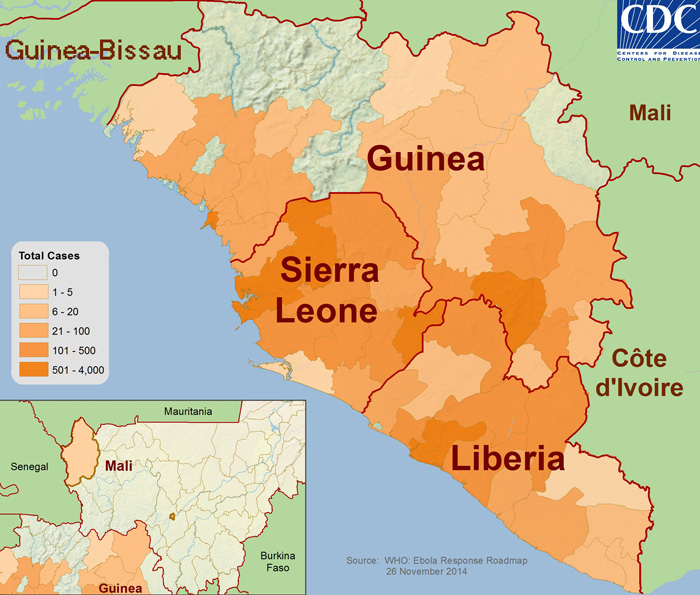
Figuur 3:In deze figuur zijn de uitbraken per Ebola stam weergegeven van 1976 tot 2014. Hierin wordt het aantal besmette patiënten aangegeven met een cirkel. De verschillende stammen worden met een kleur aangegeven.Overgenomen van “Ebola Virus Distribution Map,” door CDC, 2014**.**

In maart 2014 werd de World Health Organization (WHO) officieel ingelicht over de Ebola uitbraak in West Afrika (figuur 4). Deze epidemie begon echter al in december in 2013 in Guinea.

In augustus 2014 verklaarde de WHO de Ebola uitbraak in West Afrika als een publiek gezondheids noodgeval van internationale zorg. De 2014 Ebola uitbraak is de grootste uitbraak in de geschiedenis. Deze uitbraak is tevens de eerste epidemische Ebola uitbraak die meerdere landen omvat in West Afrika. De landen waar patiënten zijn beschreven zijn Guinea, Liberia, Nigeria, Senegal, Mali en Sierra-Leone. Een klein aantal besmette mensen in Lagos en Port Hartcourt in Nigeria zijn geassocieerd met een man uit Liberia die reisde naar Lagos en overleed aan Ebola. Het geval in Senegal is gerelateerd aan een man die reisde van Senegal naar Guinea. De *Zaïre Ebolavirus* stam is geïdentificeerd als de veroorzakende stam van de uitbraak door het Pasteur Instituut in Lyon.

Op het moment van schrijven zijn er in totaal 15935 gevallen van Ebola bekend in West Afrika, waarbij 5689 patiënten zijn omgekomen (35.7%).

Vanaf 21 september 2014 zijn er in de DRC 68 gevallen gerapporteerd, waarvan 41 sterfgevallen. Deze uitbraak is niet gerelateerd aan de uitbraak in West Afrika. De DRC is op 21 november 2014 vrij verklaard van Ebola. Ook Senegal en Nigeria zijn in oktober 2014 vrij verklaard van Ebola. Een land is vrij verklaard van Ebola nadat het twee keer 21 dagen heeft geduurd voordat de laatste patiënt in isolatie twee keer negatief is getest voor Ebola.



Figuur 4: Ebola response Roadmap. In deze figuur zijn de Ebola besmette gebieden in 2014 weergegeven waarbij de kleur een indicatie is voor het aantal gevallen bekend in de verschillende gebieden. Overgenomen van “2014 Ebola Outbreak in West Africa – Outbreak Distribution Map,” door CDC, 2014.

# Pathogenese en Pathologie

**Transmissie**

Een Ebola virus uitbraak begint met een index case, vaak een patiënt die in contact is geweest met een primaire overdrager van het virus, een fruit-etende vleermuis. De patiënt kan vervolgens op verschillende manieren het virus overbrengen. Dit kan via orgaan weefsel, bloed en lichaamsvloeistoffen als, urine, feces, sperma, speeksel en braaksel. Secundaire overdracht kan via objecten als onsteriele naalden en medische apparatuur of geïnfecteerde dieren. Ook rituele begrafenissen zijn een belangrijke oorzaak van overdracht. 20% van de besmettingen vinden op deze manier plaats. Ebola wordt niet verspreid door de lucht, water of via voedsel. De routes van infectie zijn dan ook vooral door slijmvliezen in bijvoorbeeld de ogen, neus en de mond, het bindvlies en kleine wondjes in de huid (Casillas *et al*., 2003). Overdracht van het virus kan alleen wanneer een patiënt de symptomen van de ziekte heeft. Heeft een persoon na 21 dagen geen symptomen ontwikkelt dan zal de persoon niet ziek worden. Echter het Ebola virus kan 3 maanden infectieus in sperma aanwezig zijn en zo wel overgedragen worden (Casillas et al., 2003).

Een ziekenhuis infectie kan voorkomen worden door een steriele werkomgeving en met genoeg beschermende maatregelen van de medewerkers.

**Symptomen**

De verschillende soorten van het Ebola virus veroorzaken verschillende klinische symptomen. De virulentie van het Ebola virus verschilt per stam. Zo heeft het *Zaïre Ebolavirus* de hoogste case-fatality rate, gevolgd door het *Soedan Ebolavirus* (Hoenen et al., 2012).

Over het algemeen is er bij infectie met een Filovirus een abrupt begin van hemorragische koorts met een incubatie tijd van 2-21 dagen met een gemiddelde van 8-10 dagen. Infectie met het Ebola virus wordt gekarakteriseerd door koorts (hoger dan 38.6°C), myalgie, rillingen, malaise en onverklaarbare bloedingen door verminderde coagulatie. Dit zijn niet specifieke symptomen, het zijn griepachtige verschijnselen die ook voorkomen bij bijvoorbeeld malaria.

Hemorragische symptomen komen voor tijdens de piek van de infectie. Hierbij komen ernstige bloedingen en bloeduitstortingen voor. Dit kunnen onderhuidse of inwendige bloedingen zijn maar ook bloedingen in de ogen, neus, oren en mond komen voor (RIVM., 2014).

Een maculopapulaire uitslag op dag 5-7 is een belangrijk kenmerk van een Ebola infectie en belangrijk voor de diagnose. Vaak wordt deze uitslag gevolgd door schilfering van de huid bij overlevenden (Feldmann & Geisbert, 2011; Farrar et al., 2014).

De symptomen duiden op een multisystemische betrokkenheid waarbij er gastro-intestinale, vasculaire, respiratoire en neurologische symptomen zijn. Het Ebolavirus kan dus een breed spectrum van cellen infecteren. Hierbij zijn monocyten, macrofagen en dendritische cellen betrokken als primaire doelcellen. Deze cellen zijn betrokken bij de aangeboren en adaptieve immuunrespons maar dienen ook als de vroege targets voor virale infecties. Om deze reden is een vroege infectie van deze cellen verantwoordelijk voor de snelle verspreiding van het virus in de gastheer (Olejnik et al., 2011). Vanuit deze cellen verspreid het virus zich naar het lymfatisch systeem. Ook de lever en de bijnieren zijn doelorganen van het virus waarbij de parenchyma cellen de Filovirus replicatie aanjagen. Secundaire doelcellen zijn endotheelcellen, fibroblasten en verschillende soorten epitheel cellen. Doordat deze secundaire cellen bijna overal in het lichaam voorkomen zijn deze de oorzaak van het multisysteem falen. In geïnfecteerde patiënten zijn Filovirussen aanwezig in het bloed. Hierdoor verspreid het virus zich overal en snel door het lichaam. Ook infectie van het lymfatische systeem en dendritische cellen zorgt voor de snelle verspreiding van virus. De endotheelcellen in de lever zorgen voor directe migratie van het virus uit de bloedstroom, wat zorgt voor infecties in de lever. Al met al dragen deze cellen en structuren allemaal bij aan een snelle verspreiding van het virus in het lichaam (Olejnik et al., 2011).

Een belangrijke eigenschap van Filovirus infecties is dat het weinig tot geen ontstekingsreactie oproept. Dit komt waarschijnlijk door een disregulatie van de immuunrespons door het virus (Olejnik et al., 2011). Patiënten met een fatale ontwikkeling van de ziekte overlijden vaak tussen dag 6 en 16 aan multi-orgaanfalen en een hypovolemische shock. Patiënten die geen fatale ontwikkeling laten zien hebben een aantal dagen koorts en hun conditie verbetert vaak rond dag 6 tot 11. Dit is rond de tijd dat er een antilichaam respons optreed (Feldmann & Geisbert, 2011). Deze antilichamen zijn specifieke IgM en IgG responsen die geassocieerd zijn met tijdelijk vroege en sterke ontstekingsreacties waarbij interleukine β (IL), IL 6 en TNFα betrokken zijn (Feldmann & Geisbert, 2011).

**Diagnostiek**

De diagnose in een vroeg stadium van infectie met het Ebola virus is moeilijk doordat de vroege symptomen van Ebola (koorts, diarree, myalgie, malaise) niet specifiek zijn voor deze ziekte. Er zijn andere tropische ziektes met dezelfde vroege symptomen die veel voorkomen in de gebieden waar Ebola voorkomt, zoals malaria, tyfus, gele koorts en leptospirose (Feldmann & Geisbert, 2011; Casillas et al., 2003). De initiële diagnose van Ebola is dan ook gebaseerd op een klinische beoordeling. Hierbij wordt nagegaan of patiënten met de vroege symptomen gereisd hebben in gebieden waar Ebola voorkomt, maar ook wordt gekeken of er contact is geweest met vleermuizen en of de gebieden waar deze primaire gastheer voorkomt zijn bezocht.

Wanneer de patiënten een acuut begin hebben van ziekte symptomen, een hoge koorts ontwikkelen en er symptomen zichtbaar zijn van hemorragische koorts is dit een waardevolle indicatie voor een Ebola infectie (Feldmann & Geisbert, 2011; Farrar et al., 2014; Casillas et al., 2003).

Specifieke diagnose is nog wel nodig in het lab. Dit gebeurd op 2 manieren, namelijk detectie van gastheer specifieke immuun respons m.b.v. ELISA en detectie van virale partikels m.b.v. RT PCR.

Voor een specifieke diagnose kan er een ELISA worden gedaan van IgM en IgG antilichamen. IgM antilichamen zijn tussen 2 en 9 dagen na het begin van de symptomen te detecteren en verdwijnen na 30 tot 168 dagen (Casillas et al., 2003; Feldmann & Geisbert, 2011. IgG antilichamen zijn detecteerbaar tussen dag 6 en 18 na het begin van de symptomen en jarenlang in het lichaam aanwezig. Aanwezigheid van IgM of een stijgende IgG titer vormt een sterk vermoeden van een Ebola infectie. Een verlaagde IgM titer en/of een gestegen IgG titer duidt bijna zeker op een recente infectie. Met behulp van een ELISA en RT-PCR kunnen virale antigenen en het genoom gedetecteerd worden. Ebola antigenen zijn tussen 3 en 6 dagen te detecteren in het bloed. Na 7 tot 16 dagen is de antigeen positiviteit verdwenen (Casillas et al., 2003). Het verdwijnen van antigenen duidt op een effectieve immuunrespons. Een andere mogelijkheid is het toepassen van immunohistochemische (IHC) analyse volgens de gelabelde streptavidine-biotine methode als beschreven in de studie van Zaki et al uit 1999. Met deze IHC analyse kan het Ebola virus geïdentificeerd worden in formaline-bewaarde huid biopties, de monsters moeten hiervoor postuum worden verkregen. Dit is een erg betrouwbare test voor in het veld en kan goed worden toegepast in gebieden waar een Ebola virus infectie wordt vermoedt.

Ebola uitbraken vinden vaak plaats in Midden/West Afrika waar een goede diagnose niet mogelijk is door het gebrek aan de juiste apparatuur. Testen als ELISA en RT-PCR zijn mogelijk in mobiele laboratoria maar ze zijn lastig uit te voeren. De immunohistochemische analyse is ook te realiseren in veld laboratoria maar wordt niet veel gebruikt. Het nadeel aan deze analyse is dat hiermee alleen gekeken kan worden naar postuum weefsel. In het veld worden vooral PCR testen gebruikt, voorbeelden zijn de conventionele PCR test gebaseerd op primers beschreven door Sanchez et al., de EBOV-L RT PCR als beschreven door Panning et al., de EBOV-NP RT PCR als beschreven door Huang et al., en de pan-Ebolavirus-GP RT PCR als beschreven door Gibb et al. (Reusken et al., 2014).

Antigen detectie methoden worden momenteel niet gebruikt in laboratoria in Guinea en Liberia. Ondanks dat dit relatief makkelijke testen zijn is er maar weinig bekend over de prestaties van antigeen ELISA’s. Omdat dit relatief gemakkelijke testen zijn is er een hoge prioriteit voor de validatie en evaluatie van het gebruiken van ELISA’s in het veld.

# Huidige therapie en therapie ontwikkeling

De Ebola uitbraak in 2014 in West Afrika is de grootste en dodelijkste uitbraak van Ebola in de geschiedenis. Voor deze uitbraak was er weinig aandacht voor het ontwikkelen van een vaccin of een medicijn tegen Ebola, door de relatief hoge kosten en het weinig voorkomen van deze ziekte. Ebola is een tropische ziekte die vooral voorkomt in Afrika. Hierdoor was er een ongunstig kosten-baten plaatje voor bedrijven bij het ontwikkelen van een vaccin of medicijn.

Door de ernst van de ziekte, de dreiging van bioterrorisme en de potentiele introductie van Ebola in de westerse wereld werd de interesse in het bestrijden van dit virus steeds groter. Samen met de grote uitbraak van 2014 in West Afrika wordt het vinden van een medicijn tegen Ebola steeds belangrijker. Nu het de grootste uitbraak in de geschiedenis is, zien ook farmaceutische bedrijven een markt voor het ontwikkelen van vaccins en medicatie. Zo werkt het Nederlandse bedrijf Crucell als sinds 2002 samen met het Vaccin Onderzoekscentrum (VRC) van het Nationaal Instituut van Allergie en Infectieuze Ziekten (NIAID) bij het ontwikkelen van een multivalent Filovirus vaccin welke in 2006 werd opgenomen in fase I klinische studies. Het VRC doet onderzoek naar het ontwikkelen van effectieve vaccins voor humane ziekten en is een onderdeel van het NIAID in Amerika. Door de huidige Ebola epidemie is er meer haast voor het ontwikkelen van dit vaccin, een reden hiervoor is dat de Verenigde Staten 3000 militairen naar Ebola besmette gebieden stuurt. Om deze militairen te beschermen en een Ebola verspreiding in de VS tegen te gaan heeft het ontwikkelen van een vaccin tegen Ebola een hoge prioriteit voor de VS en zullen er investeringen gedaan worden in het bedrijf Crucell (One world, 2014). Deze Amerikaanse investering geeft Crucell de mogelijkheid het vaccin sneller te ontwikkelen.

Huidige behandeling van Ebola patiënten bestaat uit het bestrijden van de symptomen en ondersteunende zorg. Zo wordt koorts en pijn vaak behandeld met paracetamol en niet met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) omdat NSAIDs als aspirine en ibuprofen een bloed verdunnende effect hebben. Bloedtransfusie wordt gebruikt bij acute bloedingen en signalen van shock voor het behouden van de bloeddruk. Toediening van zuurstof wordt toegepast wanneer patiënten moeite hebben met de ademhaling en het zuurstof niveau omhoog gebracht moet worden. Diarree, braken en andere tekenen van dehydratie worden bestreden met intraveneuze toediening van elektrolyten en vocht. Bij het opkomen van secundaire infecties wordt gebruikt gemaakt van antibiotica (Clark et al., 2012). Ondanks dat een goede ondersteunende zorg de levensverwachting van patiënten kan verbeteren is er toch behoefte aan een medicijn.

Zoals eerder genoemd wordt er momenteel veel aandacht geschonken aan het ontwikkelen van medicatie. Hierbij is vooral de snelheid belangrijk, in het begin van de ziekte is medische ondersteuning zoals vochttoediening en behandeling van bijkomende infecties redelijk succesvol. Maar een goed vaccin of een goede behandeling voor Ebola is er nog niet.

Momenteel staan Zmapp, het VSV-EBOV vaccin en Favipiravir in de aandacht, samen met andere medicatie. In dit verband wordt het Zmapp, het VSV-EBOV vaccin en Favipiravir besproken.

**Zmapp**

Zmapp is een behandeling bestaande uit 3 monoklonale antilichamen. Het medicijn kan na infectie worden toegediend en werkt dus niet preventief. Het is een samenvoeging van MB-003 en ZMab. MB-003 is een antilichaam cocktail die de humane of humaan-muis chimere monoklonale antilichamen c13C6, h13F6 en c6D8 bevat. ZMab is ook een antilichaam cocktail en bestaat uit monoklonale antilichamen m1H3, m2G4 en m4G7 van muizen. MB-003 bleek uit een studie van Pettit et al uit 2013 gedeeltelijk effectief te zijn, wanneer therapeutisch toegediend na detectie van twee ziekte verschijnselen van een Ebola infectie. ZMab gecombineerd met op Adenovirus-gebaseerde adjuvantia liet een gehele bescherming zien in rhesus makaken wanneer deze 72 uur na de infectie werden toegediend. Om een therapie te ontwikkelen die beter werkt dan MB-003 en ZMab is er een optimale antilichaam selectie gedaan om de meest effectieve antilichaam combinatie te bepalen. Zmapp is dus een samenvoeging van deze twee cocktails waarbij de Zmab antilichamen zijn gehumaniseerd. De verschillende combinaties van antilichamen werden getest in cavia’s en rhesus makaken. Hieruit is de meest succesvolle combinatie bepaald. Zmapp is opgebouwd uit c13C6 uit de MB-003 cocktail en de gehumaniseerde monoklonale antilichamen c2G4 en c4G7 uit ZMab (Qiu et al., 2014). Zmapp is succesvol in het verminderen van de symptomen en verlaagt de virale load. Zmapp is getest op een virus stam uit Kikwit, een dorp in het toenmalige Zaïre waar in 1995 een Ebola uitbraak was. Het *Zaïre Ebolavirus* is destijds geïdentificeerd als de infectieuze soort. De vraag is of het Zmapp ook zo effectief zal zijn op de stam uit Guinea waar de uitbraak van 2014 in West Afrika begon. Echter is ook hier het *Zaïre Ebolavirus* geïdentificeerd als de infectieuze soort. Het vergelijken van de aminozuur sequentie van beide stammen laat zien dat de epitopen waar Zmapp op aan grijpt, niet gemuteerd zijn (Qiu et al., 2014). Zmapp is dus een veelbelovend medicijn. Er is echter alleen getest op niet-humane primaten. Twee Amerikaanse hulpverleners ontvingen Zmapp en overleefde de Ebola infectie. Een Liberiaanse dokter ontving Zmapp maar stierf aan de gevolgen van de Ebola infectie (NRC, 2014). Het medicijn is nog niet op grote schaal getest.

**VSV-EBOV**

Het VSV-EBOV is een levend verzwakt recombinant vesiculaire stomatitis virus (VSV). Hierbij wordt het VSV GP vervangen door het Filovirus GP (Geisbert & Feldmann, 2013). Het vaccin brengt het transmembrane GP tot expressie. In studies van Feldmann et al uit 2007 en Jones et al uit 2005 is aangetoond dat het vaccin zowel profylactisch als na-blootstelling bescherming biedt. Een groot voordeel van het vaccin is dat het via de intranasale of orale route toegediend kan worden, waarbij nog steeds bescherming van niet-humane primaten bereikt wordt (Geisbert & Feldmann., 2011). Deze route van toediening elimineert het gebruik van naalden, wat gunstig is om verspreiding van het virus tegen te gaan. Uit een studie van Wong et al uit 2014 blijkt dat een enkele toediening van het vaccin een langdurige bescherming geeft in cavia’s en muizen. Toch is ook dit vaccin nog niet getest op mensen. Het vaccin in de studie van Wong et al uit 2014 is intraperitoneaal toegediend, wat een andere respons teweeg zou kunnen brengen dan wanneer toegediend via de intranasale of orale route. Het is onzeker welke immuunrespons wat het gerecombineerde VSV in individuen teweeg brengt met een immuundeficiëntie. Ondanks de veelbelovende vooruitzichten is het nog te vroeg om iets te zeggen over de effectiviteit van het vaccin in mensen.

**Flavipiravir**

Flavipavir ook wel T-705 werd in 2002 gepubliceerd door Toyama chemicals in Japan als een remmer van influenza virus replicatie. Het is een medicijn wat toegediend kan worden na infectie. Het T-705 is een pyrazinecarboxamine derivaat welke het virus RNA polymerase remt. Het is momenteel in de late fase van klinische ontwikkeling voor de behandeling van griep. Naast Influenza liet T-705 ook antivirale activiteit zien tegen ander gesegmenteerde negatief-strengs RNA virussen als Bunyavirus en Arenavirus. Ook heeft het bewezen activiteit tegen positief-strengs RNA virussen als het Noro-en Flavivirus. Omdat Ebola een negatief-strengs RNA virus is werd er in een studie van Oestereich et al uit 2014 gekeken naar de effectiviteit van T-705 op het *Zaïre Ebolavirus*. In deze studie werden muizen geïnfecteerd met het *Zaïre Ebolavirus*. T-705 werd tweemaal daags toegediend met een maagsonde. De toediening van T-705 werd gestart op dag 6 na infectie. Op de 4e dag van de behandeling, was het virus niet meer detecteerbaar in het bloed. Tot 13 dagen na de infectie werden de muizen behandeld. Na drie weken van observatie waren alle behandelde muizen hersteld. Alle muizen ontwikkelde Ebola virus specifieke antilichamen, wat suggereert dat virus replicatie onderdrukking door T-705 een virus specifieke adaptieve immuunrespons oproept. Werden muizen 8 dagen na infectie met het *Zaïre Ebolavirus* behandeld met T-705, dan werd dood wel uitgesteld maar niet voorkomen. Het verlaagde wel de virale load. T-705 was dus 100% effectief in de behandeling tegen het *Zaïre Ebolavirus* wanneer het 6 dagen na de infectie werd toegediend. Het voordeel van dit experimentele medicijn is dat het ook oraal toegediend kan worden, en dat het tot 6 dagen na de infectie nog effectief is in muizen. Ook is het bij dit medicijn nog te vroeg om iets te zeggen over de effectiviteit in mensen (Smither et al., 2014; Oestereich et al., 2014).

**Wat is nu de te volgen strategie?**

Buiten West Afrika is het belangrijk Ebola zoveel mogelijk te voorkomen. Zo is het belangrijk om goede voorlichting te geven aan reizigers die op het punt staan om naar een Ebola besmet gebied te reizen. Ook mensen die daar vandaan komen moeten goed worden onderzocht op Ebola voordat ze het land in kunnen. Alertheid en isolatie zijn van belang. Bij terugkomst van o.a. hulpverleners uit Ebola besmette gebieden is het belangrijk zo snel mogelijk een diagnose te stellen. Wanneer blijkt dat deze mensen besmet zijn moeten ze zo snel mogelijk geïsoleerd worden om de verspreiding in te perken.

Ook in West Afrika is alertheid en isolatie van patiënten belangrijk tot er goedgekeurde vaccins zijn. Het is belangrijk dat patiënten zo snel mogelijk herkend en geïsoleerd worden. Het blijkt dat wanneer het herkennen van een Ebola infectie in een vroeg stadium gebeurd en dit word behandeld met ondersteunende zorg, het een significante verbetering oplevert met betrekking tot de overleving (CDC, 2014). Door isolatie en alertheid wordt de verspreiding van het Ebola virus ingeperkt.

Met betrekking tot medicatie zou een vaccin de beste strategie zijn voor de bestrijding van Ebola. Het is namelijk niet mogelijk om Zmapp in voldoende hoeveelheden te produceren. Het serum van overlevende Ebola patiënten lijkt een goede strategie maar ook hier is het produceren van voldoende hoeveelheden een probleem. Een vaccin zou relatief eenvoudig toepasbaar zijn en hierdoor de meest effectieve strategie zijn.

# Problemen en misvattingen

**Preventie**

De preventie en inperking van de Ebola uitbraak wordt bereikt door o.a. tracering van nieuwe patiënten, goede laboratoria, veilige begrafenissen, het behandelen van Ebola patiënten en sociale mobilisatie. Belangrijk is de hulp van de bevolking bij het traceren van Ebola patiënten.

Het voorlichten van de bevolking, welke preventieve maatregelen ze moeten toepassen en wat te doen bij een vermoedelijke Ebola infectie is zeer belangrijk bij het reduceren van menselijke transmissie.

Voor de preventie is het belangrijk dat de overdracht van dier op mens en de overdracht van mens op mens wordt verkleind. De overdracht van dier op mens kan worden verminderd door contact met het bloed of de lichaamssappen van vleermuizen en niet-humane primaten als apen zoveel mogelijk te mijden. Wanneer men toch vlees van deze dieren wil consumeren is het belangrijk dit goed te doorbakken. In de steden speelt deze overdracht eigenlijk geen rol meer. Dit is vooral van belang in verafgelegen gebieden. In de steden is de transmissie van mens op mens een groot probleem.

Overdracht van mens op mens kan worden beperkt door een goede hygiëne en isolatie van de patiënt en de strikt beschermende maatregelen voor hulpverleners. Enkele voorbeelden van deze maatregelen zijn; handen wassen met chloor en het vermijden van bloed en lichaamssappen van besmette patiënten. Ook de pakken van hulpverleners worden afgespoten met chloor, dit is namelijk een erg goed en vooral goedkoop middel voor het vermijden van contaminatie. Het gebruik van injecties, katheters en contact met een patiënt moet zo veel mogelijk geminimaliseerd worden om de kans op verspreiding terug te dringen. Ook moeten kleren, het bed, naalden en medische apparaten die in contact zijn geweest met een patiënt gereinigd worden voordat het opnieuw wordt gebruikt (CDC, 2014).

Ook belangrijk is dat de uitbraak ingeperkt moet worden. Iets wat bereikt kan worden door een snelle en veilige begrafenis van overleden patiënten zodat het contact met overleden patiënten en bijvoorbeeld familieleden geminimaliseerd wordt. Het identificeren van mensen die in contact zijn geweest met Ebola patiënten en deze 21 dagen volgen zou de uitbraak kunnen inperken. Dit brengt nogal wat problemen met zich mee. Er zijn teveel mensen om te volgen en het brengt veel sociale onrust met zich mee. Zo worden kinderen in de steek gelaten door hun omgeving en familie omdat ze bang zijn voor een infectie. Ook worden kinderen niet meer gevaccineerd en sterven aan eenvoudig te behandelen ziektes als malaria, omdat mensen uit angst voor een Ebola infectie niet meer naar de klinieken durven (Unicef, 2014).

Een ander groot probleem bij de preventie van de verspreiding van een Ebola infectie in Afrika is de slechte gezondheidszorg. Guinea, Liberia en Sierra-Leone behoren tot de armste landen te wereld. Deze landen hebben te maken gehad met jarenlange conflicten en burgeroorlogen. Dit heeft geleidt tot een vernietigd gezondheidssysteem. In deze landen zijn er één tot twee doctoren per 100.000 mensen beschikbaar (Chan, 2014). Verder is er een ernstig tekort aan ziekenhuizen en isolatieafdelingen wat preventie in deze gebieden er moeilijk maakt.

**Misvattingen en angst**

Het is belangrijk misvattingen over Ebola te stoppen, om de transmissie een halt toe te roepen.

Door de steeds groter wordende Ebola epidemie in West Afrika wordt de angst steeds groter. Hierdoor ontstaat er sociale onrust en onjuiste informatie over o.a. de verspreiding. Volgens een gerucht in Guinea zou het dagelijks innemen van rauwe uien, warme chocolade melk en koffie een Ebola infectie tegen kunnen gaan. Ook zou het dagelijks innemen van gecondenseerde melk een Ebola infectie voorkomen (WHO, 2014). Een ander voorbeeld is het gerucht dat een team van Artsen zonder Grenzen werkzaam in Guinea het Ebola virus het land in hadden gebracht, als gevolg hiervan werd de isolatie-afdeling waar deze artsen werkten tijdelijk gesloten.

Dit wantrouwen van de bevolking tegenover de hulpverleners en de moderne medische methoden is een heel groot probleem. Door dit wantrouwen worden dorpen afgesloten voor hulpverleners. De bevolking gaat bij ziekte naar de plaatselijke traditionele helers (Reuters, 2014; Chan, 2014). Veel families “verstoppen” hun geïnfecteerde familieleden omdat er geen medicijn is. De families zijn er van overtuigd dat de geïnfecteerde mensen beter thuis kunnen sterven. Doordat veel patiënten overlijden aan de gevolgen van een Ebola infectie ontkennen andere families dat patiënten Ebola hebben. Ze denken dat wanneer de patiënt naar een isolatie-afdeling of ziekenhuis wordt gebracht deze juist een infectie oploopt en uiteindelijk zal overlijden. Ze zien het als een doodsvonnis.

Overleden patiënten worden begraven zonder de zekere diagnose van Ebola. Familieleden en mensen die in contact gekomen zijn met patiënten zijn bang en vluchten. Door angst van de bevolking en patiënten worden veel behandelingscentra gesloten. In bepaalde gebieden en kleine dorpen in West Afrika zijn mensen in de aangedane gebieden bang, maar geloven niet dat de ziekte bestaat. Hierdoor wordt medische hulp niet geaccepteerd.

Bij het overlijden van een patiënt wordt deze volgens Afrikaanse gebruiken gewassen, omhelsd en vervolgens begraven. Deze traditionele rituelen bij het begraven zijn een belangrijke factor in de verspreiding (Casillas et al., 2003). Ook het verdelen van eigendommen zoals kleding van de overleden patiënt brengt risico’s met zich mee. Zo kan de kleding besmet zijn. Bij Ebola patiënten is het erg belangrijk om deze na overlijden veilig te bergen om verspreiding tegen te gaan. Volgens zorg officier Sheku Bockarie creëert het bergen van overleden patiënten in lijkzakken een groot wantrouwen onder de bevolking. De bevolking denkt dat delen van het lichaam worden afgesneden en dat dit de reden is dat ze het lichaam van een geliefde na overlijden niet mogen zien (Samb & Bailes, 2014).

Door de angst en vooroordelen is inperking van de verspreiding en bestrijding van het virus moeilijk. Wanneer men geloofd dat het eten van rauwe uien en het drinken van gecondenseerde melk hen beschermt tegen een infectie zal men minder bereid zijn de juiste infectie bestrijdende maatregelen te volgen. Ook is de angst om naar ziekenhuizen te komen gevaarlijk. Medewerking van de bevolking is erg belangrijk voor het traceren van mogelijke patiënten en het inperken van de infectie.

Een goede voorlichting in de aangedane gebieden is nodig. Door een goede voorlichting krijgt de bevolking de juiste informatie waardoor de infectie globaal bestrijdt kan worden met de juiste maatregelen.

**Diagnostiek**

Een goede diagnostiek is belangrijk om de verspreiding van de ziekte in te perken. Zoals eerder besproken is het lastig om de moderne technieken als ELISA en RT-PCR als dit al mogelijk is uit te voeren in een mobiel lab in West Afrika. Een hierbij komend probleem is dat er vaak geen lab is. Wanneer er wel een lab is, is deze vaak ver weg. Hierdoor duurt het soms dagen voor er een resultaat is, wat een vergoot infectie gevaar teweegbrengt. Door deze onzekerheid zijn klinieken overbezet met mogelijke Ebola patiënten, wat de verspreiding van Ebola onder deze patiënten alleen maar vergroot.

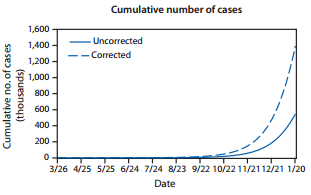
Een snelle diagnostische test biedt mogelijkheid tot een snelle en vroege quarantaine van geïnfecteerde patiënten. Hierdoor kunnen onnodige quarantaines worden voorkomen. Door het eerder genoemde gebrek aan klinieken en isolatie-afdelingen worden patiënten met een mogelijke Ebola infectie vaak thuis 3 weken in quarantaine gehouden. Door een snelle test kan het ruimte gebrek in klinieken en isolatie-afdelingen worden aangepakt zodat alleen de patiënten met een bekende Ebola infectie worden behandeld. Door een snelle diagnose te stellen bij patiënten is het mogelijk de transmissie in te perken.

Een snelle diagnostische test zou ook gebruikt kunnen worden bij grenzen en luchthavens. Waarbij mensen uit risicogebieden snel kunnen worden getest op een Ebola infectie. Hierdoor kan internationale verspreiding tegengegaan worden. Er wordt momenteel gebruik gemaakt van het meten van de temperatuur van reizigers uit risicogebieden op luchthavens, dit is echter niet erg nuttig, de meeste mensen die gescreend zijn met koorts hebben malaria in plaats van een Ebola infectie. Dit lijkt meer een politiek middel dan een echt zinvol middel.

Het gebruik van een snelle diagnostische test zou een wel goede stap zijn in de richting van het inperken van de Ebola epidemie. Wanneer dit een snelle en betrouwbare test betreft. Zo zijn in de VS extra gelden vrijgemaakt om deze snelle testen te ontwikkelen (RT, 2014).

**Huidige epidemiologie**

Voor het benaderen van het verloop van de Ebola infectie heeft CDC eind september 2014 een model ontwikkeld waaruit een schatting werd gemaakt over de hoeveelheid bijkomende gevallen van Ebola. Uit deze studie is gebleken dat zonder verandering van het gedrag van de bevolking en zonder verbetering in de inperking van het Ebola virus de epidemie in Liberia en Sierra-Leone op 20 januari 2015 zo tussen 550.000 (ongecorrigeerd) en 1.4 miljoen (gecorrigeerd) gevallen van Ebola zal bereiken (figuur 5). Bij 1.4 miljoen gevallen is gecorrigeerd voor de onderrapportage van Ebola besmette patiënten. Hierbij is een corrigerende factor van 2.5 gebruikt die voortkomt uit de EbolaRepsons, dit werd gebruikt om het aantal bedden in gebruik te voorspellen. De aantallen die hieruit kwamen werden vergeleken met het echte aantal bedden in gebruik volgens experts. Het verschil tussen deze twee is de corrigerende factor van 2.5.



Figuur 5: Op de y-as is het oplopend aantal gevallen met Ebola \* 1000 af te lezen. Op de X-as zien we de data van 26-maart-2014 tot 20 januari 2015. Uit deze figuur is op te maken dat het aantal gevallen in Sierra-Leone en Liberia tot 20 januari 2015 zal oplopen tussen 550.000 en 1.4 miljoen gevallen wanneer er geen grovere maatregelen worden getroffen. Hierbij is gecorrigeerd met een factor 2.5 voor de onderrapportage van Ebola patiënten. Overgenomen van “Estimating the future number of cases in the Ebola epidemic – Liberia and Sierra Leone, 2014-2015” door CDC, 2014, *MMWR*, 63.

De studie laat ook zien dat wanneer eind december 70% van de patiënten thuis, in behandelingscentra of een community setting worden geplaats op een manier zodat er een inperking van de transmissie wordt bereikt, de epidemie eind januari 2015 tot een einde komt. Ook moet het bergraven van patiënten dan veiliger en niet volgens Afrikaanse gebruiken worden gedaan.

Twee maanden na het opstellen van dit model lijkt dit model toch zeer onwaarschijnlijk. Het aantal patiënten is niet zo gestegen als volgens dit model. Zo zien we in de grafiek in figuur 4 dat de verwachting op 21 november op een kleine 100.000 gevallen staat wanneer gecorrigeerd en zo’n ruime 150.000 gevallen wanneer niet gecorrigeerd is met de factor 2.5. Het echte aantal patiënten op 28 november 2014 volgens het CDC is 16899 gevallen. Dit is nogal een verschil, waaruit blijkt dat de voorspellingen uit dit model niet correct zijn.

**Bedreiging voor Europa**

Volgens het “European Centre for Disease Prevention and Control” (ECDC) is de kans op transmissie van Ebola naar Europa heel erg klein. Dit komt vooral door de manier van transmissie van Ebola. Ebola verspreidt alleen door direct contact met patiënten maar niet aerogeen zoals het influenza virus, hierdoor is de kans op transmissie niet groot.

Doordat in Europa de diagnostiek veel beter is dan in West Afrika is het mogelijk snel een lokale transmissie te identificeren en te bestrijden. De EU heeft de middelen een infectie snel op te zoeken en transmissie in te perken. Zo hebben we in Europa een beter hygiëne en betere medische apparatuur tot onze beschikking. Jonas Schmidt-Chanasit een Duitse viroloog laat in een interview aan DW (Deutsche Welle) weten dat Ebola patiënten in medische instellingen in de EU kunnen worden behandeld zonder een bedreiging te vormen voor anderen. Dit is echter vooral voor hulpverleners die uit Ebola besmette gebieden komen. Deze worden teruggehaald naar Europa voor behandeling. Het gaat hierbij dus niet om patiënten uit West Afrika. Patiënten uit West Afrika zullen doordat ze erg arm zijn niet naar Europa worden gehaald voor een behandeling. Dit verkleint de kans op transmissie van Ebola in Europa.

In Europa heerst veel onrust, zo is er door de dood van medische hulpverleners angst gezaaid. De vraag is als getraind personeel geïnfecteerd wordt, wat is dan de hoop voor de bevolking.

De eerste geïnfecteerde patiënt in Europa was een Spaanse priester, dit wakkerde de Europese alertheid aan. Deze met Ebola geïnfecteerde patiënt bracht zoveel onrust, dat men zich afvraagt hoe Europa zal reageren wanneer er honderden dan wel duizenden patiënten zijn. Een bijkomend probleem hierbij is dat er wereldwijd niet genoeg beschermende kleding is voor o.a. hulpverleners wanneer het Ebola virus zich uitbreidt naar bijvoorbeeld Europa.

Ondanks de angst en het tekort aan beschermende kleding is de manier van verspreiding van Ebola, de betere gezondheidszorg en een betere diagnostiek een voordeel voor Europa en is het risico op Ebola in de EU klein.

Hierdoor is een uitbraak van dezelfde grote als in West Afrika zeer onwaarschijnlijk (ECDC, 2014).

# Discussie

De huidige Ebola uitbraak in West Afrika laat ons nadenken over de vraag of wij als Europa wel klaar zijn voor een epidemie zoals Ebola. Ik ben van mening dat Europa niet klaar is voor grote epidemieën.

Zaken die van groot belang zijn bij een epidemie als Ebola zijn alertheid en isolatie van de patiënt. Ondanks dat Europa erg alert is op potentiele Ebola patiënten, zijn de maatregelen die hiervoor worden genomen zoals het meten van de temperatuur op luchthavens vooral een politiek middel een soort schijn zekerheid. Zo is gebleken dat het meten van de temperatuur vooral met malaria besmette patiënten heeft opgeleverd. Dit lijkt dus een nogal zinloze maatregel voor het opsporen van potentiele Ebola patiënten.

Vervolgens is isolatie van een (potentiele) Ebola patiënten erg belangrijk, in de risico gebieden in West Afrika is dit een groot probleem door het gebrek aan isolatie afdelingen. Een bijkomend probleem is dat contacten van geïnfecteerde patiënten niet consistent worden gecontroleerd, dit is een bijna onmogelijke taak doordat er teveel mensen zijn en dit een grote sociale onrust met zich mee brengt. Al is de gezondheidszorg beter in Europa, ook hier is niet genoeg personeel en ruimte voor de hoeveelheid patiënten zoals we zien in West Afrika. Ook hier zou bij een epidemie zoals Ebola een gebrek zijn aan isolatie afdelingen.

Ook de behandeling van patiënten en dan vooral in een vroeg stadium van de Ebola infectie is belangrijk. Door een tekort aan klinieken in West Afrika is dit een groot probleem, maar ook Europa is niet bedacht op een groot aantal patiënten met Ebola. Daarbij komt dat er zijn wereldwijd niet genoeg beschermende middelen zijn wanneer dergelijke infecties op grotere schaal optreden. Het punt blijft dat er nog geen medicijn of vaccin is tegen Ebola.Tot die tijd moeten patiënten vooral ondersteunende zorg krijgen. Dit kost veel tijd, geld en ruimte, wat niet beschikbaar is in West Afrika.

Ook communicatie is heel erg belangrijk tussen landen maar ook tussen hulpverleners en patiënten. Misvattingen over de verspreiding maar ook de angst is een groot probleem. Angst is een van de meest moeilijk overwinbare barrières,

De angst in West Afrika zorgt ervoor dat potentiele patiënten niet behandeld worden, geliefden met symptomen worden verstopt en patiënten vluchten uit de behandelingscentra. Deze gevolgen van angst maar ook de rituele begrafenissen zorgen voor een verspreiding van Ebola. Het feit dat er nog geen medicijn of vaccin is tegen Ebola wakkert deze angst aan. Niet alleen in West Afrika maar ook in Europa en de rest van de wereld zorgt de angst voor misvattingen. De angst voor Ebola wordt groter dan het eigenlijke risico. Er zijn maar een klein aantal patiënten met Ebola geconstateerd buiten West Afrika, waarvan het overgrote deel hulpverleners is. Deze geïnfecteerde mensen hebben gezorgd voor een golf van alarm in Europa en de rest van de wereld. De eerste gevallen van Ebola in de VS maar ook in Europa zorgde voor zoveel ophef dat het moeilijk te geloven is dat de VS maar ook Europa klaar is voor honderden dan wel duizenden patiënten met Ebola. Belangrijk is een goede communicatie. Hierdoor is voorlichting en vertrouwen mogelijk. Wantrouwen van de bevolking in risico gebieden ten opzichte van de hulpverleners is nog steeds een groot probleem. Door een beter communicatie is voorlichting mogelijk zodat ook de bevolking mee kan werken aan een inperking van de verspreiding. Door een goede communicatie wordt ook de sociale onrust minder.

Tot slot is er geen uniform beleid in Europa, zo is er een groot verschil in financiële steun tussen landen. Het ECDC heeft in tegenstelling tot het CDC geen uniforme diagnostische mogelijkheden. Amerika stuurt 3000 militairen naar Ebola besmette gebieden voor hulp maar Europa doet dit niet. Europa voert geen gezamenlijke actie uit richting hulp zoals de VS dat wel doet. Om een epidemie zoals Ebola te bestrijden is een hulpactie nodig, zo kan de verspreiding van een ziekte bij de bron aangepakt worden.

Al deze factoren zorgen ervoor dat ondanks de betere gezondheidszorg en hygiëne in Europa en het risico op verspreiding hier dus niet groot is, het toch niet voorkomen kan worden dat mensen de ziekte oplopen in de risico gebieden en het overbrengen naar Europa. Om ons klaar te maken voor een grote epidemie als Ebola, moet er een uniform beleid en veel meer en betere communicatie en voorlichting komen, zo wordt o.a. de angst ingeperkt en daarmee kan de verspreiding van een virus zoals Ebola worden beperkt.

# Referenties

Casillas, A.M., Nyamathi, A.M., Sosa, A., Wilder, C.L., Sands, H. 2003. A current review of ebola virus:

Pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. *Biol Res Nurs* *4*(4), 268-75.

Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease. 2014. verkregen september 25, 2014, van <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>.

Treatment. 2014. verkregen oktober 19, 2014, van <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/treatment/index.html>.

Prevention. 2014. verkregen oktober 14, 2014, van <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/index.html>.

Chan, M. 2014. Ebola virus disease in west africa--no early end to the outbreak. *N Engl J Med* *371*(13), 1183-5.

Clark, D.V., Jahrling, P.B., & Lawler, J.V. 2012. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses* *4*(9), 1668-86.

Rapid risk assessment: Outbreak of ebola virus in west africa. 2014. Stockholm: ECDC. Report nr 8.

El-Sayed, A., & Harashima, H. 2013. Endocytosis of gene delivery vectors: From clathrin-dependent to lipid raft-mediated endocytosis. *Mol Ther 21*(6), 1118-30.

Farrar, J., Hotez, P.J., Junghanss, T., Kang, G., Lalloo, D., White, N.J. 2014. *Viral infections*. In (23rd ed.), *Manson's tropical diseases* (pp. 184-185). China: Elsevier Saunders.

Feldmann, H., & Geisbert, T.W. 2011. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet 377*(9768), 849-62.

Feldmann, H., Jones, S.M., Daddario-DiCaprio, K.M., Geisbert, J.B., Stroher, U., Grolla, A., Bray, M., et al. 2007. Effective post-exposure treatment of ebola infection. *PLoS Pathog 3*(1), e2.

Geisbert, T.W., & Feldmann, H. 2011. Recombinant vesicular stomatitis virus-based vaccines against ebola and marburg virus infections. *J Infect Dis 204 Suppl 3*, 1075-1081.

Gibb, T.R., Norwood, jr, D.A., Woollen, N., Henchal, E.A. 2001. Development and evaluation of a fluorogenic 5' nuclease assay to detect and differentiate between ebola virus subtypes zaire and sudan. *J Clin Microbiol 39*(11), 4125-30.

Hoenen, T., Groseth, A., & Feldmann, H. 2012. Current ebola vaccines*. Expert Opin Biol Ther 12*(7), 859-72.

Huang, Y., Wei, H., Wang, Y., Shi, Z., Raoul, H., Yuan, Z. 2012. Rapid detection of filoviruses by real-time TaqMan polymerase chain reaction assays. *Virol Sin 27*(5), 273-7.

Jones, S.M., Feldmann, H., Stroher, U., Geisbert, J.B., Fernando, L., Grolla, A., Klenk, H.D., et al. 2005. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against ebola and marburg viruses. *Nat Med 11*(7), 786-90.

Leroy, E.M., Rouquet, P., Formenty, P., Souquiere, S., Kilbourne, A., Froment, J.M., Bermejo, M., et al. 2004. Multiple ebola virus transmission events and rapid decline of central african wildlife. *Science 303*(5656), 387-90.

Meltzer, M.I., Atkins, C.Y., Santibanez, S., Knust, B., Petersen, B.W., Ervin, E.D., Nichol, S.T., et al. 2014. Estimating the future number of cases in the ebola epidemic--liberia and sierra leone, 2014-2015. *MMWR Surveill Summ 63*(3), 1-14.

Miller, E.H., & Chandran, K. 2012. Filovirus entry into cells - new insights. *Curr Opin Virol 2*(2), 206-14.

Questions and answers: Phase 1 clinical trials of NIAID/GSk investigantional Ebola vaccine. 2014. verkregen november 24, 2014 <http://www.niaid.nih.gov/news/QA/Pages/EbolaVaxResultsQA.aspx>.

Liberiaanse arts overleden ondanks experimenteel middel tegen Ebola. 2014. verkregen oktober 18, 2014, van <http://www.nrc.nl/nieuws/2014/08/25/liberiaanse-arts-overleden-ondanks-experimenteel-middel-tegen-ebola/>.

Oestereich, L., Ludtke, A., Wurr, S., Rieger, T., Munoz-Fontela, C., Gunther, S. 2014. Successful treatment of advanced ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res 105,* 17-21.

Olejnik, J., Ryabchikova, E., Corley, R.B., Muhlberger, E. 2011. Intracellular events and cell fate in filovirus infection. *Viruses 3*(8), 1501-31.

Olinger, jr, G.G., Pettitt, J., Kim, D., Working, C., Bohorov, O., Bratcher, B., Hiatt, E., et al. 2012. Delayed treatment of ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci 109*(44), 18030-5.

Crucell in Leiden werkt aan vaccinbouwpakket Ebola. 2014. verkregen november 28, 2014, van http://www.oneworld.nl/research/wereldwijde-vraagstukken/crucell-leiden-werkt-aan-vaccinbouwpakket-ebola.

Panning, M., Laue, T., Olschlager, S., Eickmann, M., Becker, S., Raith, S., Courbot, M.C., et al. 2007. Diagnostic reverse-transcription polymerase chain reaction kit for filoviruses based on the strain collections of all european biosafety level 4 laboratories*. J Infect Dis 196*(2), S199-204.

Pettit, J., Zeitlin, L., Kim, D.H., Working, C., Johnson, J.C., Bohorov, O., et al. 2013. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonol antibody cocktail. *Sci transl med* *5*(199), 199ra113

Pourrut, X., Kumulungui, B., Wittmann, T., Moussavou, G., Delicat, A., Yaba, P., et al. 2005. The natural history of ebola virus in africa. *Microbes Infect 7*(7-8), 1005-14.

Qiu, X., Wong, G., Audet, J., Bello, A., Fernando, L., Alimonti, J.B., Fausther-Bovendo, H., et al. 2014. Reversion of advanced ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature 514*(7520), 47-53.

Reusken, C., Niedrig, M., Pas, S., Anda, P., Baize, S., Charrel, R., Caro, Di, A., et al. 2014. Identification of essential outstanding questions for an adequate european laboratory response to ebolavirus zaire west africa. *J.Clin.Virol*. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.007

Ebola diagnosis in 10 minutes: researchers working on tool to curb global epidemic. 2014. Verkregen december 7, 2014, van <http://www.rt.com/usa/196224-ebola-rapid-blood-test/>.

Virale hemorragische koortsen. 2014. verkregen september 25, 2014, van <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/V/Virale_hemorragische_koortsen>.

As Ebola stalks West Africa, medics fight mistrust, hostility. 2014. verkregen oktober 25, 2014, van <http://www.reuters.com/article/2014/07/13/us-health-ebola-westafrica-idUSKBN0FI0P520140713>.

Sanchez, A., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Miranda, M.E., Trappier, S.G., Khan, A.S., Peters, C.J., et al. 1999. Detection and molecular characterization of ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates*. J Infect Dis 179*(1), S164-169.

Smither, S.J., Eastaugh, L.S., Steward, J.A., Nelson, M., Lenk, R.P., Lever, M.S. 2014. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res 104*, 153-5.

Noodhulp in de strijd tegen Ebola. 2014. verkregen oktober 18, 2014, van <http://www.unicef.nl/wat-doet-unicef/noodhulp/ebola/>.

Busting the myths about Ebola is crucial to stop the transmission of the disease in Guinea. 2014. verkregen september 25, 2014, van <http://www.who.int/features/2014/ebola-myths/en/>.

Wong, G., Audet, J., Fernando, L., Fausther-Bovendo, H., Alimonti, J.B., Kobinger, G.P., Qiu, X. 2014. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents. *Vaccine 32*(43), 5722-5729.

Zaki, S.R., Shieh, W.J., Greer, P.W., Goldsmith, C.S., Ferebee, T., Katshitshi, J., Tshioko, F.K., et al. 1999. A novel immunohistochemical assay for the detection of ebola virus in skin: Implications for diagnosis, spread, and surveillance of ebola hemorrhagic fever. commission de lutte contre les epidemies a kikwit. *J Infect Dis 179*(1), S36-47.