

Ebola en Marburg

Dodelijk maar weinig gevaarlijk

In dertig jaar tijd zijn er een dikke duizend gevallen van besmetting geconstateerd. Maar liefst zeventig procent van de geïnfecteerden bezweek binnen een paar weken. De reuzenvirussen Ebola en Marburg zijn én snel én dodelijk. En juist daarom vormen ze geen wereldwijde bedreiging voor de volksgezondheid.

Prof dr Guido van der Groen “
Departement Microbiologie
Instituut voor Tropische Geneeskunde

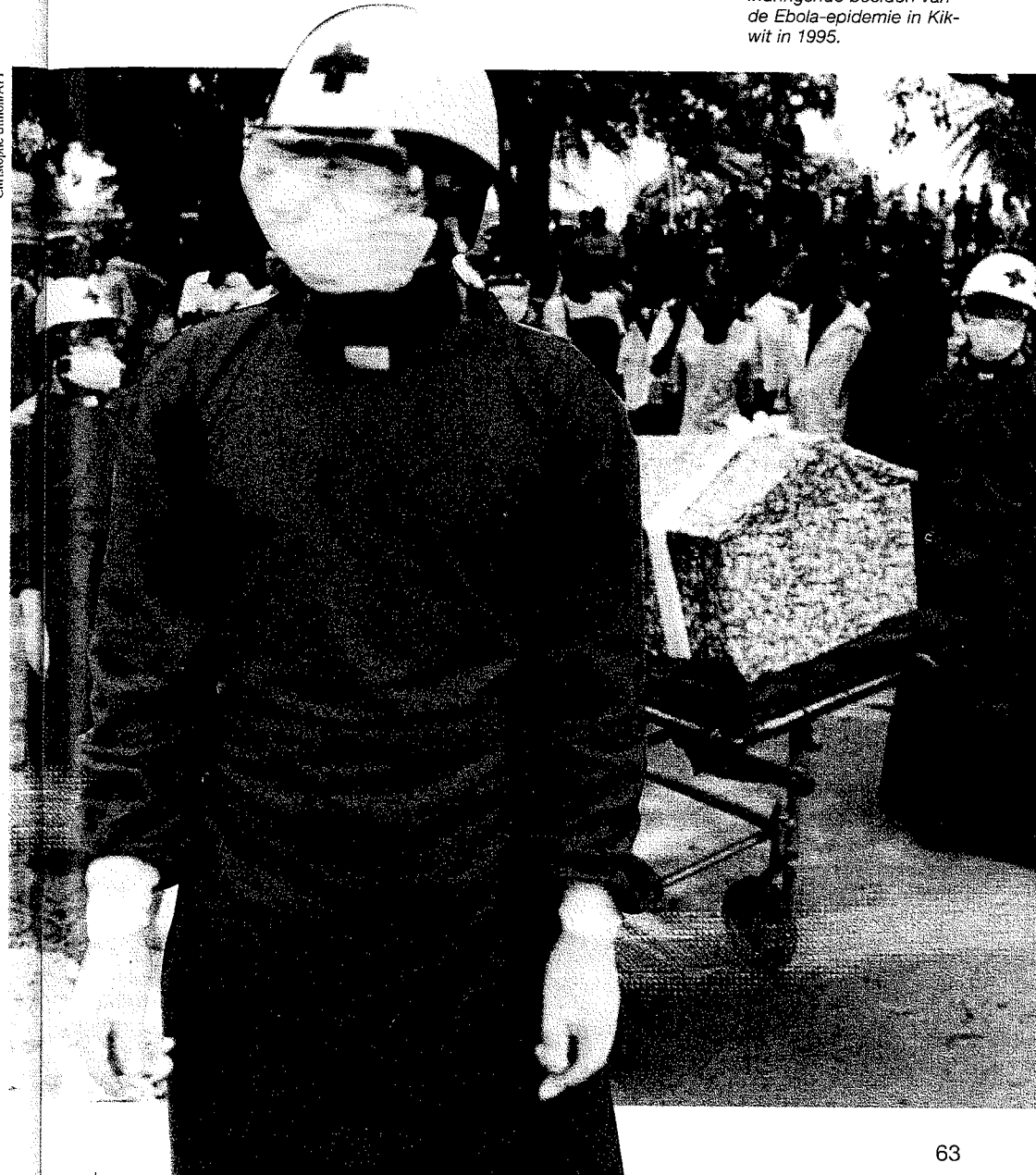
Prof dr Guido van der Groen (57) studeerde scheikunde aan de Universiteit te Gent (1960-1964). In 1973 promoveerde hij in de biochemie. Daarna werkte hij bij het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen, waar hij zich toegaf op de studie van viraal hemorrhagische koortsvirussen. In 1976 was hij nauw betrokken bij de allereerste isolatie van het Ebolavirus uit het bloed van een Belgische missiezuster. Vanaf 1984 heeft hij zijn werkterrein verlegd naar het HIV-virus en aids in Afrika.

Berlijns ‘Ebola-slachtoffer’ overlijdt aan gele koorts – De veertigjarige cameraman die in een Berlijns ziekenhuis was opgenomen met een tropische ziekte, is gisteren overleden.” Ondanks paniekberichten in de Duitse media stelden onderzoekers geen sporen vast van het beruchte Ebolavirus, wel van gele koorts. De mysterieuze ziekte van deze cameraman hield Duitsland bijna een hele week in de ban. De man was teruggekeerd van Ivoorkust en werd ijlings in het ziekenhuis opgenomen. Hoge koorts en inwendige bloedingen duiden op een tropische ziekte, mogelijk op een besmetting met het gevreesde Ebolavirus. “Duitse media staan na paniekberichten met het schaamrood op de wangen”, zo stond te lezen in de De Standaard van afgelopen 7 augustus 1999.

Het was met dit Duitse geval niet de eerste keer dat het Ebolavirus de media beheerste. Ook in 1995 was er veel aandacht voor een Ebola-epidemie, in de stad Kikwit in de Democratische Republiek Kongo (voorheen Zaïre). Toen liepen 315 mensen een infectie op, 77% daarvan overleed binnen drie weken. Onder de overledenen bevonden zich ongeveer tachtig Kongolese artsen en verplegers. Een internationaal team van experts arriveerde om samen met Kongolese collega's de epidemie te bestrijden. De pers zat er bovenop. Elke stap

Kikwit
Indringende beelden van
de Ebola-epidemie in Kik-
wit in 1995.

Christophe Simon/AFP



Ebolafeiten

van het specialistenteam werd via satelliet de wereld rondgestuurd en was te zien op talrijke tv-stations in Europa en de Verenigde Staten.

Onderzoekers in speciale drukpakken om zich te beschermen tegen het dodelijke Ebolavirus, lijken van slachtoffers besprenkeld met ontsmettingsmiddelen en begraven in ondoordringbare plastic zakken – de indringende beelden zijn bij velen blijven hangen. Voeg daar nog aan toe de Amerikaanse film *Outbreak* met Dustin Hoffman in de hoofdrol, een film waarin het Ebolavirus een dodelijk spoor trekt door een moderne, goed georganiseerde samenleving.

Angstzweet

Outbreak was fictie, Hollywood-drama, maar de scenarioschrijver is zeker geïnspireerd door de realiteit. In 1989 kwam het Ebolavirus naar een primatenverblijf in Reston in de VS, slechts een uur rijden van het Witte Huis. Deze gebeurtenis én de film droegen bij tot het besef dat virussen zoals Ebola niet alleen in het verre Afrika, maar ook in onze eigen omgeving een grote bedreiging kunnen zijn.

Het virus in de Restonzaak kwam de VS binnen via besmette makaken, afkomstig van de Filipijnen. Apen die in de VS worden geïmporteerd, verblijven eerst een aantal weken onder observatie in een speciaal verblijf, onder quarantaine. Het doel hiervan is juist het voorkomen van een massale verspreiding van virussen en ziektekiemen in een land waar ze normaal niet voorkomen. Het angstzweet brak de verantwoordelijken van het quarantainegebouw in Reston dan ook uit. In ruimtes ver van



Filovirussen

Ebola en Marburg behoren tot de filovirussen, draadvormige virussen die enorm groot kunnen zijn. De kleinste ziekmakende eenheid van het Ebolavirus is 970 nm lang. Het virus komt echter voor in zeer lange agglomeraten, zoals hier op de foto.

Soorten

Er bestaan vier subtypen van het Ebolavirus, elk genoemd naar hun eerste optreden: EBO-Z (Zaire);

EBO-R (Reston, VS), EBO-IG (Ivoorkust) en EBO-S (Soedan). De verschillen bestaan in het genetisch materiaal en de mate waarin ze ziekteverwekkend zijn.

de plaats waar de Filipijnse makaken verbleven, bleken apen hetzelfde ziektebeeld te vertonen en te bezwijken.

Al snel bleek dat Ebola zich door de lucht had verspreid. De besmette makaken scheidten het virus uit via urine en ontlasting, waarna het zich hechtte aan opwarrelende stofdeeltjes. Via de airconditioning verspreidde het zich door het ganse gebouw en bereikte zo de andere apen. Hier lag het allereerste harde bewijs dat het Ebolavirus door de lucht kan worden overgedragen. Onderzoekers hadden dit in andere besmettingsgevallen nooit kunnen vaststellen, ook niet voor het vergelijkbare Marburgvirus. Men vroeg zich direct af of de Filipijnse makaken tijdens hun vliegreis en in de dierenverblijven in de Filipijnen zelf geen besmettingen hadden veroorzaakt. Een grondig

Besmetting

Besmetting met het Ebolavirus vindt plaats door contact met lichaamssappen als bloed of sperma. Ook lichamelijk contact met zieke of dode besmette chimpansees is bijvoorbeeld een bron van besmetting, terwijl artsen en verpleegkundigen groot risico lopen tijdens het behandelen van besmette patiënten. Zeker injectiespuiten en naalden zijn gevaarlijk.

De incubatietijd (de tijd tussen het moment van besmetting en de eerste symptomen) varieert van twee tot 21 dagen.

Symptomen

Plotselinge koorts, spierpijn, hoofdpijn en keelpijn, in een later stadium gevolgd door overgeven, diarree, huiduitslag, nier- en leverstoornissen en zowel inwendige als uitwendige bloedingen. Koorts gepaard aan bloedingen heet hemorragische koorts.

Diagnose

Bij een acuut zieke patiënt is de hoeveelheid viruseenheden in het bloed zeer hoog: 10^5 tot 10^6 eenheden per milliliter bloed. Diagnose vindt plaats door bloed te onderzoeken op de aanwezigheid van specifieke antistoffen of antilichamen. De test vormt een extreem groot besmettingsgevaar voor de arts.

Veiligheid

Onderzoekers en verpleegkundigen beschermen zich op verschillende manieren tegen infectie. De foto linksboven toont een drukpak, dat via een 'navelstreng' lucht krijgt toegevoerd en onder een hogere druk staat dan de omgeving. Linksonder een isolator, waarbinnen juist een lagere druk heerst dan in het lab. De isolator houdt het virus binnen; het drukpak houdt het buiten.

onderzoek bij alle luchthavens op de reisroute, waaronder Schiphol in Nederland, leverde geen aanwijzingen dat het Ebolavirus nog andere slachtoffers had gemaakt.

De besmetting werd geen epidemie. Het virus in de Restonzaak (EBO-R, met de R van Reston) bleek een subtype dat minder gevaarlijk is dan de andere subtypen Ebola. Dat er in het verhaal stof zit voor een Hollywood-filmscenario, staat echter buiten kijf.

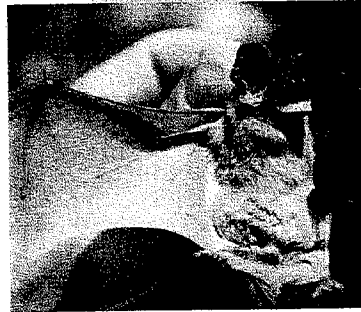
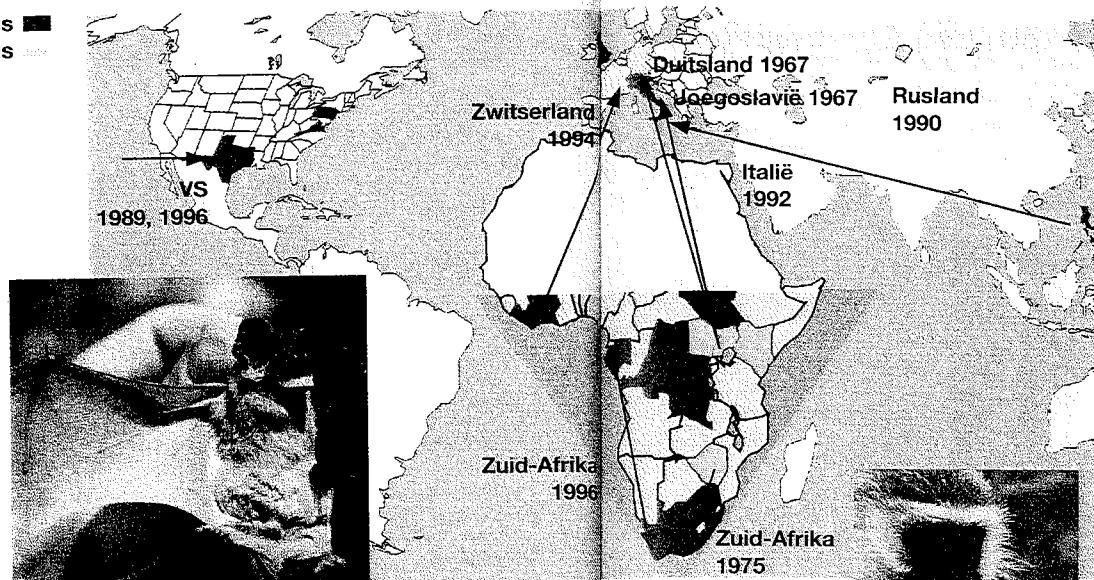
Hoog sterftepercentage

Was het filmscenario realistisch? Is onze vrees voor het Ebolavirus gerechtvaardigd – of staat ons wellicht nog iets veel ergers te wachten?

Wanneer het Ebolavirus ter sprake komt, valt vaak ook de naam van het verwante Marburgvirus. Dat ontleent zijn naam aan de dode-

lijke infectie die zich voor het eerst voordoed in 1967, na invoer van een besmette Afrikaanse groene aap vanuit Oeganda naar de Duitse stad Marburg. Ebola en Marburg behoren tot de familie van de *filovirussen*, zo genoemd vanwege de draadvormige structuur (van het Latijnse *filum*, draad). De filovirussen zijn de grootste virussen die we kennen. Het Marburgvirus heeft een diameter van 90 nanometer en een lengte van 790 nanometer, terwijl Ebola even dik is maar met zijn 970 nanometer iets langer. Er zijn zeer lange en vertakte virusagglomeraten waargenomen met een lengte tot 9800 nanometer, dat wil zeggen: ongeveer een honderdste millimeter. Voor virusbegrippen is dat reuzegroot. Alle andere virussoorten zijn min of meer bolvormig met een diameter van twintig tot zo'n vierhonderd nanometer.

**Ebolavirus ■
Marburgvirus**



Vleermuis
Is de vleermuis de natuurlijke gastheer van het Ebolavirus?

Marburgvirus
De Afrikaanse groene aap bracht het Marburgvirus naar Duitsland.



Filovirusdriehoek
Plaatsen waar tussen 1967 en nu Marburg- en Ebolabesmettingen optraden. De 'filovirusdriehoek' omvat de gebieden waar de infecties het vaakst optraden.

In de periode vanaf 1967 zijn er verschillende episoden van besmettingen van de mens met Ebola of Marburg geweest. Bij de meeste mensen veroorzaakt een besmetting hoge koorts en ongecontroleerde inwendige en uitwendige bloedingen; bijvoorbeeld van de neus, ogen, tandvlees, of via de huid na het krijgen van een spuit. Hoewel de periode 33 jaar beslaat, hebben we slechts weet van in totaal 1300 à 1500 besmette patiënten. De agressiviteit van het virus blijkt uit het hoge sterfgetal: zo'n zeventig procent van de patiënten overleed binnen drie weken na het moment van besmetting. Dat percentage mag indrukwekkend zijn, het totaal aantal sterftegevallen is dat niet. Dat is zo goed als verwaarloosbaar vergeleken met bijvoorbeeld het HIV-virus, dat verantwoordelijk is voor aids: de afgelopen 18 jaar zijn zo'n veertig miljoen mensen besmet geraakt, waarvan er 15 miljoen overleden. Het mag duidelijk zijn dat we de dwerg HIV harder moeten vrezen dan de reuzen Ebola en Marburg.

HIV-virus veel sluwer

De filovirussen zoals we ze nu kennen, zullen nimmer in staat zijn een wereldomvattende epidemie te veroorzaken. De oorzaak is eenvoudig: ze zijn té snel té dodelijk. Een virus dat op te korte termijn zijn gastheer vernietigt, tekent zijn eigen doodvonnis. Virussen hebben immers een levende gastheer nodig om zich te vermenigvuldigen. Zelf zijn het geen levende wezens in de strikte betekenis van het woord. Ze hebben geen stofwisseling, kunnen zich niet voortbewegen en zijn voor de voortplanting afhankelijk van gastheercellen.

Het HIV-virus is veel sluwer. Het besmet zijn gastheer of -vrouw tijdens onveilig vrijen, via bloedtransfusie of van moeder op kind. De eerste symptomen van de ziekte die het ver-

oorzaakt – aids – treden pas tien jaar na de besmetting op. Gedurende die tien jaar heeft het virus de kans om vele anderen te infecteren.

Filovirussen verspreiden zich hoofdzakelijk door direct contact met besmet bloed, urine, ontlasting, braaksel of speeksel, en dan vooral tijdens de eindfase van de ziekte. Contact met het lichaam van de overledene, bijvoorbeeld tijdens een begrafenis, vertegenwoordigt een groot besmettingsrisico. Ook hebben de virussen goede gelegenheid om zich te verspreiden als patiënten, artsen en verpleegkundigen in een primitief ziekenhuis vertoeven waar de hygiënestandaard onaanvaardbaar laag is.

Iets dergelijks zagen we in Kikwit tijdens de epidemie van 1995, waar tachtig artsen en verpleegkundigen een infectie opliepen omdat de beschikbare middelen minimaal waren. En toch – zelfs in landen met een ondermaatse gezondheidsinfrastructuur is het niet moeilijk om een filovirusepidemie snel onder controle te hebben. Toepassen van een aantal eenvoudige maatregelen volstaat daartoe (zie kader op pagina 68).

Over het natuurlijk reservoir van de filovirussen is bijzonder weinig bekend. Het is onmogelijk dat chimpansees het natuurlijke reservoir vormen. Chimpansees sterven aan een infectie met een filovirus. Een natuurlijke gastheer moet in harmonie met het virus leven en blijven leven. Is dat niet het geval, dan sterft het virus uit.

Observaties van met Ebola geïnfecteerde chimpansees in het Tai Nationaal Park in Ivoorkust werpen misschien licht op de zaak. In 1994 bleek dat de geïnfecteerde apen behoorden tot een groep die tijdens het regenseizoen gemiddeld meer vlees van de rode colobusaap aten. Is de colobusaap dan het natuurlijke Ebolareservoir? Ook dat is hoogstwaarschijnlijk niet het geval. Stervende chimpansees werden in 1992 en 1994 in het Tai Nationaal Park slechts waargenomen tijdens het regenseizoen, terwijl chimpansees nochtans gedurende hun hele jachtperiode op de rode colobus jagen. De jachtperiode duurt beduidend langer dan het regenseizoen, dus het is weinig waarschijnlijk dat de rode colobusaap de natuurlijke gastheer van Ebola is. Hij zou eventueel een *tussengastheer* kunnen zijn, die bijvoorbeeld tijdens het regenseizoen met het virus besmet raakt door de nog onbekende echte gastheer.

In 1996 werd in het Tai-regenwoud in Ivoorkust voor het eerst een rode colobusaap gevonden die antistoffen tegen Ebola in zijn bloed had. Dat betekent dat de rode colobus inderdaad met Ebola besmet kan worden, hoewel niet duidelijk is of de aap het overleeft of niet. De rode colobus leeft in het 'dak' van het tropisch regenwoud, boven in de bomen. Zou het Ebolavirus zich bevinden in de ecologische omgeving van de rode colobusaap? De apen worden 's nachts in hun nest wel gebeten door vleermuizen, en in het dak van het regenwoud bevinden zich driemaal zoveel vleermuizen als in de buurt van de grond. Misschien ligt hier de

Vleermuis mogelijk virusreservoir

Virussen zijn slechts stukjes genetisch materiaal met een eiwitmantel eromheen. Dat betekent dat ze voor hun voortbestaan volledig afhankelijk zijn van levende wezens. De vraag rijst waar de filovirussen zich schuil houden. Na de reeks Ebolagevallen van 1976 tot 1979 dook het virus niet meer op tot in 1994. Was het 'weg' gedurende die vijftien jaar? Nee, het hield zich schuil in zijn *natuurlijk reservoir*, terwijl de besmettingen en ziektegevallen, als die er al waren, niet de kans hadden door te dringen tot een ziekenhuis om daar gedocumenteerd te worden.

Voorkom een Ebola-epidemie

Zelfs in landen met een ondermaatse hygiëne en gezondheidszorg is een filovirus-epidemie gemakkelijk onder controle te houden. Een aantal eenvoudige maatregelen volstaat.

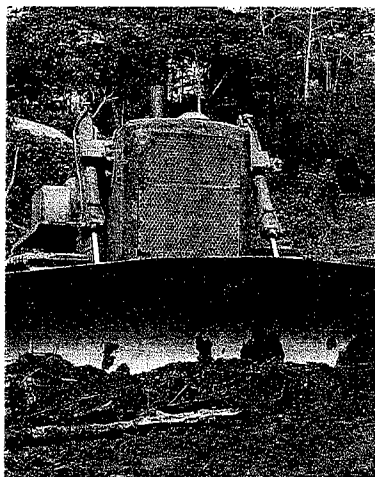
sleutel. In die gebieden in Afrika waar Marburg- en Ebolabesmettingen plaatsvonden, leven inderdaad vleermuizen. De sporadische Marburggevallen in Kenia (in 1980 en 1987) hadden vertoef in grotten waar vleermuizen leven.

Een toets voor die hypothese is vleermuizen besmetten met Ebola. Het bleek dat de onderzoekers 21 dagen nadat ze vleermuizen besmet hadden, het virus terug konden isoleren uit het vleermuisbloed. De hoeveelheid virus (het betrof hier het type EBO-Z, met de Z van Zaire) die de onderzoekers in het bloed terugvonden, bleek relatief groot te zijn. Toch waren de vleermuizen gezond; ze vertoonden geen enkel symptoom van de Ebolaziekte. Uiteindelijk stierven ze, maar dat was ten gevolge van een onaangepast dieet en niet ten gevolge van een Ebola-infectie.

Deze observaties kloppen met wat je van een natuurlijke gastheer kunt verwachten: het virus maakt de gastheer niet ziek. De ontlasting van de experimenteel geïnfecteerde vleermuizen bleek ook na 21 dagen nog Ebolavirussen te bevatten en dus een potentiële bron van besmetting te vormen.

Catastrofale infrastructuur

Ondanks de wilde verhalen valt het met de gevaren van Ebola en Marburg al met al wel mee. De voorbije dertig jaar hebben we slechts weet



Verstoring van evenwicht

Tweederde van alle levensvormen op aarde bevindt zich in tropische regenwouden. De ingrepen van de mens in het tropisch regenwoud kunnen het precieze evenwicht tussen virus en natuurlijke gastheer verstoren.

van een dikke duizend epidemiologisch gedocumenteerde gevallen van een filovirusinfectie bij de mens. Zeventig procent daarvan overleefde het niet. Hoewel dit percentage indrukwekkend is, verdwijnt het totale aantal in het niets vergeleken met infectieziekten als aids, tuberculose en hepatitis B. In de wereldomvattende strijd voor gezondheid voor allen zijn daarom de filovirussen de laatste van onze zorgen.

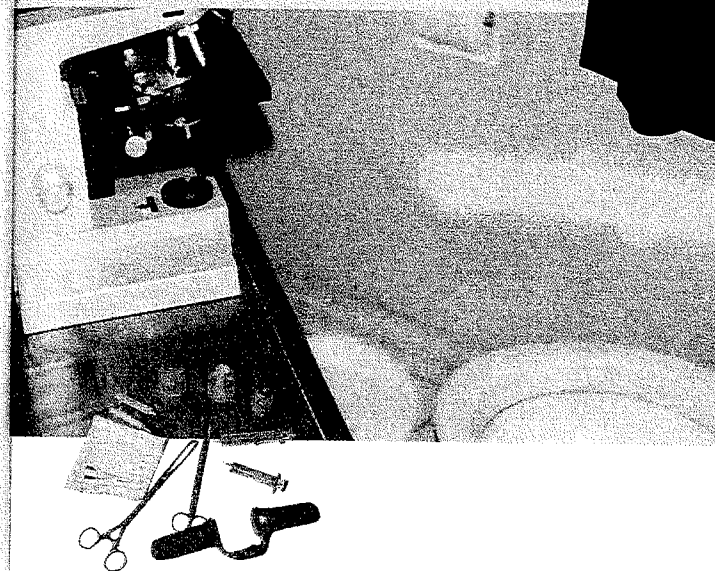
Ebola heeft echter de ogen van de wereld geopend voor een veel omvattender en meer fundamenteel probleem: de catastrofale infrastructuur voor de volksgezondheid in een groot deel van de ontwikkelingslanden. In Europa heeft die observatie aanleiding gegeven tot de oprichting van een netwerk voor geïmporteerde virusziekten, het ENIVD (*European Network for diagnostics of Imported Viral Diseases*). Wetenschappers en artsen werken hier in Europees verband aan kennis over geïmporteerde virusziekten.

Ten slotte moeten we beseffen dat tweederde van alle levensvormen op aarde zich schuilt houdt in het tropisch regenwoud. Elke levensvorm is een potentiële gastheer voor virussen. Telkens als de mens op onbeschaamde wijze doordringt in het regenwoud, kan hij het ecologisch evenwicht op onherstelbare wijze beschadigen. Datzelfde geldt voor het evenwicht tussen virus en gastheer. Een tot dan toe on-

- Mogelijk geïnfecteerde patiënten rapporteren en isoleren,
- Zorgen voor beschermende kleding, een mondmasker, handschoenen en ontsmettingsmiddelen,
- Zorgen voor voorlichting en instructies om besmetting te voorkomen,
- Actief en passief opsporen van nieuwe besmettingsgevallen,
- De overledenen begraven in plastic zakken met ontsmettingsmiddel.

Deze maatregelen voorkomen dat enkele besmettingsgevallen uitgroeien tot een epidemie. Als besmetting eenmaal heeft plaatsgevonden, is het te laat. Een efficiënte behandeling tegen een infectie met een filovirus bestaat nog niet.

Met hun huidige eigenschappen vormen filovirussen geen risico tot epidemieën. Het wordt anders als Ebola en Marburg in handen komen van mensen die er biologische wapens mee maken. De voormalige Sovjet-Unie had een militair onderzoeksprogramma, *Biopreparat*, waarbij diverse virussen werden ingezet, waaronder Marburg.



Minimale middelen

Onderzoek naar het Ebolavirus geschiedde vaak met minimale middelen. Hier de locatie en het materieel tijdens een onderzoek door de auteur in een primitieve missiepost in Yambuku, Democratische Republiek Kongo, in 1976. Slechts vier spuitjes, wat naalden en scharen was het materiaal waarover het ziekenhuis in Yambuku in 1976 beschikte om zo'n driehonderd patiënten per dag een injectie te geven.

Ebola op Internet

members.tripod.com/~MeganRyan/index.html (veel goede info en links)
www.who.int/emc/diseases/ebola/index.html (de wereldgezondheidsorganisatie over Ebola)
www2.rki.de/infekt/enivd/ (het European Network for diagnostics of Imported Viral Diseases)
www.itg.be/ebola (proceedings van een Ebola-conferentie in Antwerpen in 1997)