

EBOLA EN MARBURG INFECTIE : EEN OVERZICHT

R. COLEBUNDERS , M. VAN ESBROECK

INLEIDING

De laatste jaren werden we geconfronteerd met verschillende epidemieën van Ebola virus infectie in Afrika o.a. in Kongo, Gabon en recent in Oeganda (zie tabel 1) (1-6). In 1999 werd ook de eerste epidemie ooit van Marburg virus infectie in Afrika ontdekt: in het noordoosten van de Democratische Republiek Kongo (1). Naar aanleiding van deze epidemieën volgt hier een overzicht over wat er over deze infecties gekend is.

VIROLOGIE

Ebola en Marburg virussen zijn de twee enige gekende Filoviridae (1,7). Onder de elektronenmicroscopie hebben beide virussen een gelijkaardig typisch draadvormig aspect, doch antigenisch zijn ze verschillend. Van het Ebolavirus werden tot op heden 4 subtypes geïsoleerd (Zaire, Soedan, Reston, Ivoorkust). Het Restontype is pathogeen voor de aap doch niet voor de mens (5).

KLINISCHE SYMPTOMEN

Na een incubatietijd van meestal 4 tot 10 dagen (maximaal 21 dagen) ontwikkelen patiënten symptomen die kunnen gelijken op griep (8). Ze klagen over koorts, hoofdpijn, algemene malaise, spier- en gewrichtspijnen, vermoeidheid en nausea, meestal gevolgd door diarree. Vaak ontstaan er ook keelpijn, slikmoeilijkheden en hik. Ongeveer 3 dagen na het begin van de symptomen vererger het klinisch beeld. De koorts blijft hoog en de algemene gezondheidstoestand gaat snel achteruit. Vaak bestaat er een zekere roodheid van conjunctiva door conjunctivale injectie. Door koorts, diarree en braken kan een ernstige deshydratatie ontstaan. Er kunnen abdominale krampen en thoracale pijn optreden. Bij Europeanen met Marburg infectie werd vaak een veralgemeende rash vastgesteld (7). In een tweede fase van de ziekte kunnen hemorrhagische manifestaties ontstaan gevolgd door shock, nierinsufficiëntie en neurologische afwijkingen zoals verwardheid, epilepsie en coma. De dood volgt meestal tussen de 8^{de} en de 14^{de} dag na het begin van de symptomen. Vijftig tot tachtig percent van de slachtoffers van de Ebola en Marburg epidemieën in Afrika zijn overleden. Mogelijk kan door adequate behandeling deze mortaliteit gereduceerd worden (9). De mortaliteit ten gevolge van laboratoriuminfecties bij Europese patiënten met Marburg infectie die zich voordeden in Europa in 1967 was slechts 22% (7).

* Dienst Klinische Wetenschappen, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Tabel 1: *Ebola hemorrhagische koorts: gekende gevallen*

Jaar	Ebola soorten	Land	Aantal menselijke gevallen	% van overlijden
1976	Ebola-Zaire	Zaire	318	88%
1976	Ebola-Soedan	Soedan	284	53%
1976	Ebola-Soedan	Engeland	1	0%
1979	Ebola-Soedan	Soedan	34	65%
1989	Ebola-Reston	USA	0	0%
1990	Ebola-Reston	USA	0	0%
1992	Ebola-Reston	Italië	0	0%
1994	Ebola-Zaire	Gabon	44	63%
1994	Ebola-Ivoorkust	Ivoorkust	1	0%
1995	Ebola-Zaire	Zaire	315	81%
1996	Ebola-Zaire	Gabon	37	57%
1996	Ebola-Zaire	Gabon	60	75%
1996	Ebola-Zaire	Zuid-Afrika	2	50%
1996	Ebola-Reston	USA	0	0%
1996	Ebola-Reston	Filippijnen	0	0%
2000	Ebola-Soedan	Oeganda	425	53%

DIAGNOSE

Men moet aan de diagnose denken indien een patiënt zich na verblijf in de tropen aanbiedt met koorts en hemorrhagische verschijnselen. Hemorrhagische verschijnselen treden echter slechts bij 50% van de infecties met Ebola en Marburg virus op (8). Men zal dus ook op de diagnose bedacht zijn indien minder specifieke symptomen optreden na een verblijf in endemisch gebied of na contact met een van Ebola of Marburg infectie verdachte persoon in de 3 weken voorafgaandelijk aan de klachten van de patiënt. Gezien de korte incubatietijd van beide ziekten kan na 3 weken de diagnose uitgesloten worden.

Eenzijds moet men zich dus bewust zijn van de mogelijkheid, anderzijds moet men zich ervan vergewissen dat er talrijke andere aandoeningen zijn die koorts en bloedingsverschijnselen kunnen veroorzaken en die veel frequenter voorkomen (zie tabel 2) (10).

De laboratoriumanalyses die men zal uitvoeren i.g.v. vermoeden van viraal hemorrhagische koorts kunnen daarom onderscheiden worden in die analyses die erop gericht zijn andere veel waarschijnlijker diagnoses uit te sluiten en analyses die erop gericht zijn het vermoeden van viraal hemorrhagische koorts te bevestigen. Tot de eerste groep behoren vooral de dikruppel en hemoculturen om respectievelijk malaria en septicemieën uit te sluiten. De specifieke diagnose van Ebola en Marburg infectie kan gebeuren door het aantonen van IgM antilichamen met een ELISA test (11). Tijdens de acute fase van de ziekte kan deze test echter negatief zijn. De polymerase chain reaction (PCR) test heeft een grotere gevoeligheid maar ook deze test is niet in staat alle gevallen te detecteren (12). De epidemie in Marburg in 1999 heeft geleerd dat men beter twee of meer testen combineert om zo weinig mogelijk diagnoses te missen.

Tabel 2: *Differentieel diagnose van hemorrhagische koorts (HK)*

<u>Virussen</u>	<u>Ziekte</u>
I Arenavirussen Bunyavirussen Togavirussen Filovirussen Andere virussen	Junin virus (Argentijnse HK) Machupo virus (Boliviaanse HK) Lassa koorts Rift Valley koorts Congo-Crim HK Hantaan virus (Korea HK) HFRS Puumala virus (nephropathia epidemica) Gele koorts Dengue HK Omsk HK Kysanur Forest HK Marburg, Ebola Mazelen en rodehond Hepatitis (A, B, non-A, non-B) Chikungunya Sindbis Herpes Griep Mononucleosis infectiosa
II Rickettsia Bacteriën	Rocky Mountain spotted fever Teekbeet koorts Epidemische tyfus Q-koorts Verschillende septicemieën (bv. meningokokken, staphylokokken, streptokokken, buiktyfus, pest) Leptospirosis, terugkerende koorts
III. Protozoa	Falciparum malaria Trypanosomiasis
IV. Andere aandoeningen	Acute leukemie, Hemolytisch uremisch syndroom. Trombotische trombocytopenische purpura Henoch-Schonlein purpura

De diagnose van Ebola en Marburg infectie kan niet los gezien worden van die van andere viraal hemorrhagische koortsen. Er treden immers steeds meer epidemieën op met virussen die een genetische verandering hebben ondergaan of met voorheen nog niet gekende virussen. In dergelijke gevallen is men met het specifiek zoeken naar een bepaald virus door ELISA of PCR niets. Daarom zal men er steeds naar streven het virus te kweken uit plasma of serum om het nadien te identificeren a.d.h.v. zijn DNA-sequentie. Viruscultuur mag slechts

uitgevoerd worden in gespecialiseerde laboratoria met inperkingsniveau L4 (Biosafety level 4) waarvan er slechts enkele ter wereld bestaan (13). Serologie en PCR worden in een laboratorium met inperkingsniveau L3 uitgevoerd.

Indien men in België een patiënt ervan verdenkt besmet te zijn met het Ebola of Marburg virus, dient contact opgenomen te worden met het laboratorium van het Instituut voor Tropische Geneeskunde van Antwerpen.

Een alternatieve manier om de diagnose van Ebola of Marburg infectie te stellen op het terrein is d.m.v. immuno-histochemisch onderzoek van weefsels zoals bv. de huid (14). Deze methode wordt o.a. in Afrika gebruikt als post-mortem onderzoek. Een huidbiopsie kan gemakkelijk afgenomen worden en zodra formol wordt toegevoegd is het monster niet meer besmettelijk. Het specimen kan dus gemakkelijk getransporteerd worden, ook al omdat geen koude keten dient te worden voorzien.

TRANSMISSIE

Ebola en Marburg virussen worden op 2 manieren overgedragen (15,16).

1. Transcutaan: bv. door een injectie met een door Ebola of Marburg virus besmette naald. Dit was de voornaamste oorzaak van transmissie tijdens de Ebola epidemie in Yambuku, Zaïre in 1976.
2. Van persoon tot persoon: door nauw contact met lichaamsvochten (bloed, diarree, braaksel, enz). Tot op heden is het nog onduidelijk hoe het virus het lichaam binnendringt. Het is onwaarschijnlijk dat het door de intacte huid geraakt. Meer waarschijnlijk is dat het virus via besmette handen in contact komt met de mond mucosa of, als men in de ogen wrijft, met de conjunctiva. Ook zou het virus in het lichaam terecht kunnen komen via wondjes in de huid en door seksueel contact.

Tot hier toe zijn er geen aanwijzingen dat het Ebola of Marburg virus bij de mens overgedragen zou kunnen worden door aërogene transmissie.

RESERVOIR

Tot op heden is het reservoir van het Ebola en Marburg virus niet gekend. Apen of mensen kunnen niet als reservoir fungeren aangezien beiden ofwel relatief snel overlijden ofwel, indien ze genezen, geen drager blijven van het virus (17). Op de plaatsen in Afrika waar Ebola en Marburggevallen voorkwamen wordt/werd intensief gezocht naar een mogelijk reservoir. Meer dan 30.000 gewervelde dieren en insecten werden reeds onderzocht op aanwezigheid van het Ebola/Marburg virus doch zonder resultaat (17-19). In het Nationaal Instituut voor Virologie in Zuid-Afrika werden een hele reeks dieren en zelfs planten experimenteel geïnjecteerd met het Ebola virus (19). Alleen bij vleermuizen kon het virus na deze inoculatie blijvend geïsoleerd worden zonder dat deze vleermuizen ziek werden. Vleermuizen blijven dus hoog op de lijst staan als mogelijk reservoir van Filoviridae. Tijdens de Marburg epidemie in het noordoosten van de Democratische Republiek Kongo waren de meerderheid van de mensen die besmet werden met het Marburg virus, mijnwerkers van de goudmijn van Durba (de Gorumbwa mijn, de vroegere Kilo Moto mijn). Deze mijnwerkers werken in heel

onhygiënische omstandigheden. Ze blijven vaak 2 à 3 dagen slapen in de mijn en eten en drinken er. Deze mijnen worden ook bevolkt door vele vleermuizen en sommige knaagdieren. Uitwerpselen van deze dieren zijn dus overvloedig aanwezig. Tijdens het kappen van stenen ontstaan er aërosols waar eventueel pathogenen in zouden kunnen voorkomen. Er werden vleermuizen en knaagdieren in de mijn gevangen, doch tot hier toe is uit geen enkel dier het Marburg virus geïsoleerd. Marburg infectie schijnt in de streek van Durba endemisch voor te komen en dit reeds sinds jaren, in elk geval reeds sinds 1994. Een overlevende van een kleine epidemie in 1994 werd trouwens geïdentificeerd door een internationaal team dat in 1999 de Marburg epidemie in de streek van Durba onderzocht. Sinds 1999 blijven regelmatig gevallen van Marburg infectie voorkomen in deze streek zodat het mogelijk is dat het reservoir van Marburg virus in de mijnen van Gorumbwa te vinden is. Spijtig genoeg diende het internationaal onderzoek naar de Marburg epidemie in deze streek voorlopig stopgezet te worden wegens de onveilige omstandigheden in deze streek door het Oegandees-Rwandeese-Kongolees conflict.

PATHOGENESE

De fysiopathologische veranderingen veroorzaakt door het Ebola en Marburg virus bij de mens zijn nog niet volledig bekend. De infectie wordt gekenmerkt door uitgebreide weefselnecrose en bloedingen (20). Endotheelcellen, macrofagen, monocyt en hepatocyten zijn de belangrijkste mikpunten voor infectie. Er ontstaat een verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwand.

BEHANDELING

Tot hier toe is er geen specifieke behandeling voor Ebola en Marburg infectie. Ribavirine, een antiviraal middel dat gebruikt wordt voor de behandeling van andere hemorrhagische koortsen (bv. Lassakoorts) is niet werkzaam. Mogelijk zou plasma afkomstig van patiënten die een Ebola of Marburg virus infectie overleefden nuttig kunnen zijn (9). De behandeling is dus hoofdzakelijk symptomatisch: bestrijding van de shock, rehydratatie, goed opvolgen van de vochtbalans, behandeling van secundaire infecties, zuurstof enz... De behandeling van een patiënt met Ebola of Marburg infectie is bijzonder ingewikkeld. Enerzijds dient de patiënt verzorgd te worden zoals op een dienst intensieve zorgen, anderzijds loopt men gevaar om tijdens deze intensieve behandeling zelf besmet te worden met het virus indien niet de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen. In België is afgesproken dat indien er ooit een patiënt met Ebola of Marburg infectie in een Belgisch ziekenhuis zou terecht komen, deze patiënt zou getransfereerd worden naar het militair ziekenhuis waar onlangs een gespecialiseerde eenheid in gereedheid werd gebracht om een dergelijke patiënt op een veilige manier te verzorgen. Het betreft hier een eenheid, totaal afgesloten van de rest van het ziekenhuis, waarin de patiënt verzorgd kan worden in een door plastic omhulde ruimte waardoor er geen direct contact is tussen het verzorgend team en de patiënt. Ook beschikt het militair ziekenhuis over een speciale mobiele eenheid om de patiënt in hoog beveiligde omstandigheden te transporteren en eventueel in een ander ziekenhuis te komen ophalen.

TOEKOMST

Het is waarschijnlijk dat in de toekomst nieuwe epidemieën van Ebola en Marburg infecties zullen optreden in Afrika (17). Vele epidemieën die zich in het verleden voorgedaan hebben, werden slechts laattijdig ontdekt, meestal ter gelegenheid van het overlijden van een arts of verpleegkundige die besmet geraakt waren door hun patiënten. Wij veronderstellen dat geïsoleerde gevallen (21) of kleinere epidemieën zich frequenter voordoen doch nooit opgemerkt worden. Tot het reservoir van de Filoviridae ontdekt wordt, zullen nieuwe gevallen van Ebola en Marburg infectie in Afrika opduiken zonder dat men weet hoe dit kan voorkomen worden. Zolang de hygiënische omstandigheden in Afrikaanse ziekenhuizen zo slecht blijven, bestaat het gevaar voor nosocomiale epidemieën.

GEVAAR VOOR EUROPA

De risico's voor Europa zijn gering, doch niet onbestaande. Gevallen van Ebola infecties deden zich trouwens reeds voor in Europa o.a. bij een onderzoeker in Groot-Brittannië die zich tijdens laboratoriumwerk besmette, en een Zwitserse biologe, die een post-mortem onderzoek uitgevoerd had bij een aap die in Ivoorkust stierf ten gevolge van Ebola infectie, werd met hemorrhagische koorts geëvacueerd vanuit Abidjan naar Zwitserland (6). Niettegenstaande de diagnose van Ebola in Zwitserland slechts laattijdig werd gesteld, werd niemand van het gezondheidspersoneel besmet omdat wel met protectiemateriaal werd gewerkt. De kans, dat een patiënt met een Ebola of Marburg infectie in België zou aankomen, is gering. De ziekte evolueert immers zo snel dat de meeste patiënten niet de tijd of de mogelijkheid zullen hebben om per vliegtuig geëvacueerd te worden. Wel is het mogelijk dat een patiënt tijdens de incubatieperiode of helemaal in het begin van de ziekte naar België zou reizen. Artsen en laboratoriumtechnologen dienen zich dus bewust te zijn van het feit dat ooit een patiënt met een dergelijke infectie in België terecht zou kunnen komen. Het is echter meer waarschijnlijk dat er zich in België een patiënt aanbiedt met een hemorrhagische koorts veroorzaakt door het Lassa virus (o.a. Groot-Brittannië, Nederland en Duitsland werden in het recente verleden geconfronteerd met geïmporteerde gevallen van Lassa koorts). Het Lassa virus kan nosocomiaal worden overgedragen op een gelijkaardige manier als het Ebola of Marburg virus. De mortaliteit ten gevolge van een Lassa infectie is wel lager dan die van een Ebola of Marburg infectie (15%) (10). Lassa koorts komt vooral voor in West-Afrika bv. in Sierra Leone, Liberia, Nigeria, en Guinée Conakry. In België hebben wij relatief weinig immigranten uit deze landen of reizigers die van deze landen terugkomen.

PREVENTIEVE MAATREGELEN

Universele voorzorgsmaatregelen zijn de beste manier om zich te beschermen tegen niet alleen het Ebola en Marburg virus, maar tegen alle door bloed overdraagbare pathogenen (22). Elk bloedstaal dat in een laboratorium terecht komt, dient als een mogelijk besmet staal beschouwd te worden. Alle manipulaties van mogelijk met bloed besmette voorwerpen en stalen in het labo dienen dus met handschoenen gedaan te worden.

VACCINATIE

Op dit ogenblik bestaat er geen efficiënt vaccin tegen Ebola of Marburg infectie. Wel werd recent in de Verenigde Staten een vaccin ontwikkeld dat apen mogelijk beschermt tegen dodelijke Ebola infectie (23). Gevaccineerde apen werden na inspuiting met het Ebolavirus niet ziek en elimineerden het virus uit hun lichaam binnen de 2 weken. Bij de mensen zijn er tot hier toe nog geen vaccin trials uitgevoerd.

REFERENCES

1. COLEBUNDERS R, BORCHERT M. *Ebola haemorrhagic fever - a review*. Journal of Infection 2000; 40: 16-20.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976*. Report of an international commission. Bull WHO 1978; 56: 271-293.
3. KHAN AS, TSHIOKO KWETEMINGA F, HEYMANN DL, et al. *The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995*. J Infect Dis 1999; 179: S76-S86.
4. GEORGES AJ, LEROY EM, RENAUT AA, et al. *Ebola haemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues*. J Infect Dis 1999; 179: S65-S75.
5. ROLLIN PE, WILLIAMS RJ, BRESSLER DS et al. *Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States*. J Infect Dis 1999; 179: S108-S114.
6. FORMENTY P, HATZ C, LE GUENNO B, STOLL A, ROGENMOSER P, WIDMER A. *Human infection due to Ebola virus, subtype Ivory Coast: clinical and biologic presentation*. J Infect Dis 1999; 179: S48-S53.
7. SLENCZKA WG. *The Marburg virus outbreak of 1967 and subsequent episodes*. In: Klenk H-D, ed. Marburg and Ebola viruses. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1999; 49-76.
8. BWAKA MA, BONNET MJ, CALAIN P, et al. *Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients*. J Infect Dis 1999; 179: S1-S7.
9. GUIMARDY, BWAKA MA, COLEBUNDERS R, et al. *The organization of the care for patients with Ebola haemorrhagic fever during the epidemic in Kikwit, Democratic Republic of Congo, 1995*. J Infect Dis 1999; 179: S268-S273.
10. HOLMES GP, MC CORMICK JB, TROCK SC et al. *Lassa fever in the United States. Investigation of a case and new guidelines for management*. N Engl J Med 1990; 323: 1120-3.
11. KSIAZEK TG, WEST CP, ROLLIN PE, JAHRLING PB, PETERS CJ. *ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses*. J Infect Dis 1999; 179: S192-S198.
12. KSIAZEK TG, ROLLIN PE, WILLIAMS AJ et al. *Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, 1995*. J Infect Dis 1999; 179: S177-S187.
13. TER MEULEN J. *Response to haemorrhagic fevers in Europe*. The Lancet Perspectives 2000; 356: 64.

14. ZAKI SR, SHIEH WJ, GREER PW et al. *A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever*; J Infect Dis 1999; 179: S36-S47.
15. DOWELL SF, MUKUNU R, KSIAZEK TG et al. *Transmission of Ebola hemorrhagic fever; a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo: 1995*. J Infect Dis 1999; 179: S87-S91.
16. MUYEMBE-TAMFUM JJ, KIPASA M, KIYUNGU C, COLEBUNDERS R. *Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures*. J Infect Dis 1999; 179: S259-S262.
17. MONATH TP. *Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research*. J Infect Dis 1999; 179: S148-S154.
18. REITER P, RURELL M, COLEMAN R et al. *Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever. Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies*. J Infect Dis 1999; 179: S148-S154.
19. SWANEPOEL R, LEMAN PA, BURT FJ. *Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus*. Emerg Infect Dis 1996; 2: 321-325.
20. ZAKI SR, GOLDSMITH CS. *Pathologic features of filovirus infections in humans*, Curr Top Microbiol Immunol 1999; 235: 97-116.
21. SMITH DH, JOHNSON BK, SILVERSTEIN D, et al. *Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya*. Arch Virol Suppl 1996; 11: 101-114.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO recommended guidelines for epidemic preparedness and response: Ebola Haemorrhagic Fever (EHF)*. WHO/EMC/DIS/97.7
23. SULLIVAN NJ, SANCHEZ A, ROLLIN PE, YANG ZY, NABEL GJ. *Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates*. Nature 2000; 408: 605-9.