

## COMMENTAAR

## De pijnlijke lessen van ebola

## WETENSCHAPPELIJKE KENNIS KOMT TE LAAT

Jean-Luc Murk en Marc Bonten

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A8448

De ebola-epidemie in West-Afrika maakt twee zaken pijnlijk duidelijk. Ten eerste blijkt dat één enkele introductie van het ebolavirus vanuit het oerwoud onder bepaalde omstandigheden een epidemie kan veroorzaken die duizenden mensen het leven kost en landen ontwricht.<sup>1</sup> Die ‘bepaalde omstandigheden’ bestaan uit een – door jarenlange burgeroorlog – disfunctionerend gezondheidszorgsysteem, een gebrek aan vertrouwen in de overheid en in de westerse geneeskunde en een cultuur waarin het gebruikelijk is om nog lieflijk contact te hebben met overledenen. Het resultaat is een volledige collaps van het nog resterende gezondheidszorgsysteem, waardoor ook patiënten met doorgaans goed behandelbare ziekten overlijden. De indirecte schade door de ebola-infecties is daarom wellicht nog groter dan de geschatte 3857 overledenen en 8011 geïnfecteerden op 8 oktober jongstleden, een schatting waarvan verondersteld wordt dat deze berust op aanzienlijke onderrapportage.<sup>2</sup>

Het tweede wat pijnlijk duidelijk wordt is het gebrek aan wetenschappelijke evaluatie van behandel- en preventie-maatregelen.

**DREIGING NIET NIEUW**

De dreiging van ebola-infecties is niet nieuw. Sinds de eerste beschreven uitbraak in Yambuku (Democratische Republiek Congo) in 1976 met 280 gerapporteerde sterfgevallen en een gerapporteerde sterftekans van 88%, geldt ebola als een van de dodelijkste infecties voor de mens.<sup>3</sup> Maar gezien de onwaarschijnlijkheid van een grote uitbraak in de westerse wereld heeft het ontwikkelen van geneesmiddelen of vaccins voor ebola nooit hoge prioriteit gehad. Het is dan ook niet verwonderlijk dat artsen en overheden nu met lege handen staan. In allerijl wordt alles in het werk gesteld om de strenge, en daar-

door starre, regelgeving rond de evaluatie en introductie van nieuwe geneesmiddelen te versoepelen, om dat wat er is zo snel mogelijk in te kunnen zetten.

**ANTISTOF ALS GENEESMIDDEL**

Het meest veelbelovende geneesmiddel is op dit moment een cocktail van monoklonale antistoffen, ZMapp. Dit middel bestaat uit de samenvoeging van 2 eerder onderzochte monoklonale antistoffen, MB-003 (bestaande uit de 3 humane en chimere humaan-muis-antistoffen c13C6, h13F6 en c6D8) en ZMAb (bestaande uit de 3 muisantistoffen m1H3, m2G4 en m4G7). Deze afzonderlijke cocktails beschermden ongeveer de helft van de resusapen tegen sterfte als ze binnen 2 dagen na infectie werden toegediend.<sup>4,5</sup>

Op basis van dierexperimenten werden 3 antistoffen (c13C6, m2G4 en m4G7) geselecteerd en toediening van die nieuwe combinatie leidde zelfs 5 dagen na infectie en bij aanwezigheid van ziektesymptomen nog tot genezing van 6 resusapen.<sup>6</sup> De ziektesymptomen bestonden uit verhoogde leverenzymwaarden, mucosale bloedingen en een ‘rash’, in combinatie met viremie; dit zijn dezelfde symptomen als bij mensen met ebola-infectie. Daarmee lijkt er sprake van een therapeutisch effect, waar de resultaten van het eerdere onderzoek meer wezen op een effectieve post-expositie-profylaxe.

Naar verluidt hadden ook 2 Amerikaanse gezondheidsmedewerkers en 3 Afrikaanse artsen – allen met een ebola-infectie – een goede reactie op de toediening van ZMapp. 1 van de 3 Afrikaanse artsen bezweek echter alsnog aan de infectie. Tot slot overleed ook een 75 jaar oude Spaanse priester aan ebola, ondanks behandeling met ZMapp. Dat klinkt veelbelovend, vergeleken met de gerapporteerde 70,8% sterfte in epidemische gebieden,<sup>3</sup> maar er is nog veel onduidelijkheid.

De 2 Amerikaanse medewerkers zouden namelijk al meer dan 7 dagen symptomen hebben gehad en dat feit op zich lijkt ook in endemische situaties al voorspellend voor een betere overleving. Het is ook onduidelijk in hoeverre betere medische ondersteuning heeft bijgedragen aan de genezing; 1 van de 2 Amerikanen zou eerder een transfusie hebben gehad met bloed van een patiënt die een ebola-infectie had overleefd.<sup>7</sup> Een dergelijke primitieve antistoftherapie werd ook al gebruikt tijdens de ebola-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Medische Microbiologie en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Huisartsgeneeskunde, Utrecht.

Dr. J.-L. Murk en prof.dr. M.J.M. Bonten, artsen-microbiologen.

Contactpersoon: prof.dr. M.J.M. Bonten (mbonten@umcutrecht.nl).

epidemie in Kikwit in 1995 in de vorm van transfusie met volbloed.<sup>8</sup> Behandeling met gezuiverde antistoffen is vanzelfsprekend veiliger.

#### ANDERE GENEESMIDDELEN

Er zijn nog een aantal andere kandidaat-geneesmiddelen en -vaccins met veelbelovende resultaten in vooral proefdierexperimenten die zich nu lenen voor evaluatie bij geïnfecteerde patiënten of geëxposeerde mensen.<sup>9</sup> Ethici hebben er bij de WHO op aangedrongen dat het in deze omstandigheden 'ethisch is om middelen met onbewezen effectiviteit en veiligheid aan te bieden' en dat er 'een morele plicht bestaat om deze middelen in de best mogelijke klinische trials te evalueren'.<sup>7</sup> Die activiteiten worden nu gestart door een wereldwijd consortium onder leiding van de Universiteit van Oxford.

#### WEINIG ONDERZOEK NAAR BEHANDELING EN PREVENTIE

Hoewel tijdens de huidige epidemie minstens 3857 personen overleden zijn, is de enige wetenschappelijke evaluatie van behandel- en preventiemaatregelen tot nu toe afkomstig van één enkel proefdierexperiment. Dat is een terugkerend scenario tijdens pandemieën en grote uitbraken, zoals die van influenza H1N1, van 'severe acute respiratory syndrome' (SARS), en de uitbraak van enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC) in Duitsland. Op het moment dat de omvang van zo'n nieuwe uitbraak duidelijk wordt, moeten alle voorbereidingen nog getroffen worden om bestaande of nieuwe behandelingen bij patiënten te evalueren. Vaak is de epidemie al voorbij terwijl de voorbereidingen voor dergelijk onderzoek nog gaande zijn. Een snelle, wetenschappelijk verantwoorde onderzoeksrespons is ook niet eenvoudig, want het is – per definitie – onbekend hoe en waar een nieuwe dreiging opduikt.

#### PREPARE

Om in Europa beter voorbereid te zijn heeft de Europese Commissie eind 2013 24 miljoen euro beschikbaar gesteld voor de oprichting van Europese netwerken in de eerste, tweede en derde lijn waarin continue observatoire en experimentele studies plaatsvinden die bij een eventuele pandemie direct kunnen inspelen op een nieuwe situatie. Het AMC, Erasmus MC en UMC Utrecht zijn leidend in verschillende onderdelen van dit PREPARE-consortium ('PREPARE' staat voor 'Platform for European preparedness against (re-)emerging epidemics'). Het lijkt erop dat er dit keer – ondanks een ontbrekende infrastructuur – meer tijd is om nieuwe behandelvormen voor ebola te onderzoeken.

#### CONCLUSIE

De omvang van deze ebola-epidemie en het snel toenemende risico van verspreiding naar andere delen van de wereld, inclusief landen met een vergelijkbaar disfunctionerend gezondheidszorgsysteem als in West-Afrika, maakt een scenario waarin alleen grootschalige vaccinatie de epidemie nog kan stoppen reëel. Wetenschappelijke evaluatie van kandidaat-vaccins dient daarom de allerhoogste prioriteit te hebben.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 20 oktober 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A8402

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A8402](http://WWW.NTVG.NL/A8402)**

#### LITERATUUR

- Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345:1369-72.
- Situation reports: Ebola response roadmaps. WHO. [www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en](http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en), geraadpleegd op 20 oktober 2014.
- World Health Organization. Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*. 1978;56:271-93.
- Qiu X, Wong G, Fernando L, et al. mAbs and Ad-vectored IFN- $\alpha$  therapy rescue Ebola-infected nonhuman primates when administered after the detection of viremia and symptoms. *Sci Transl Med*. 2013;5:207ra143.
- Pettitt J, Zeitlin L, Kim do H, et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. *Sci Transl Med*. 2013;5:199ra113.
- Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014;514:47-53.
- Goodman JL. Studying "secret serums" – towards safe, effective Ebola treatments. *New Engl J Med*. 2014;371:1086-7.
- Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S18-23.
- Butler D. Ebola drug trials set to begin amid crisis. *Nature*. 2014;513:13-4.