

Bestrijding van ebola anno 2019

De rol van beschikbare vaccinaties en behandelingen

Laura Doornekamp, Eric van Gorp, Marion Koopmans

Samenvatting

De huidige ebola-uitbraak in Democratische Republiek Congo (DR Congo) is, na die in West-Afrika, de grootste wereldwijd. Door de epidemie in West-Afrika in 2013-2016 is onderzoek naar vaccins en behandelingen voor ebola in een stroomversnelling gekomen. Destijds waren er niet genoeg middelen beschikbaar om direct in te zetten en om klinisch te onderzoeken. Om in de toekomst beter voorbereid te zijn, heeft de WHO de *R&D blueprint for emerging infections* opgericht. Hiermee wordt onder andere gestreefd wetenschappelijk onderzoek naar (genees)middelen versneld op te zetten. Dit gebeurde tijdens de uitbraak in DR Congo die in augustus 2018 is ontstaan: het levend verzwakte vaccin rVSV-ZEBOV-GP is vanaf het begin op grote schaal ingezet en in het najaar van 2019 is gestart met het toedienen van het experimentele combinatievaccin Ad26.ZEBOV en MVA-BN-Filo. Daarnaast is er vroeg in de uitbraak een grote studie gestart waarin de effectiviteit van vier geneesmiddelen is getest. Uit de interim-analyse is geconcludeerd dat REGN-EB3 en mAb114 grotere overlevingskansen geven ten opzichte van de andere twee middelen. De uitkomsten van dit soort onderzoeken naar preventieve en therapeutische mogelijkheden zijn veelbelovend. De krachten van hulpverleners, politici, geldschieters en de lokale bevolking moeten echter worden gebundeld om de epidemie onder controle te krijgen.

Abstract

The current Ebola outbreak in Democratic Republic of the Congo (DR Congo) is the second largest worldwide, after the one in West-Africa. The epidemic in West-Africa in 2013-2016 boosted research into the development of vaccines and therapies for Ebola. At that time, vaccines and medicines were unavailable for phase 2 or 3 trials. To be better prepared in the future, the WHO

launched the *R&D blueprint for emerging infections*. The aim of this blueprint is to accelerate the availability of vaccines and medicines for emerging, threatening pathogens. Early after the onset of the Ebola outbreak in DR Congo in August 2018 the rVSV-ZEBOV-GP vaccine was introduced. The experimental use of the combination vaccine Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo was started in the autumn of 2019. Additionally, a large trial was launched early in the outbreak to investigate the effectiveness of four medicines in the treatment for Ebola. The interim-analysis showed that REGN-EB3 and mAb114 had better survival rates compared to the other two therapies. The results of vaccine and treatment trials like these are promising. However, frontline workers, politicians, funders and locals have to combine their forces to combat the epidemic.

Ebola-uitbraak DR Congo anno 2019

Democratische Republiek Congo (DR Congo) maakt voor de tiende maal een ebola-epidemie door, de grootste die het land ooit heeft gekend. Na de snelle indamming van de negende uitbraak in de Evenaarsprovincie van dit land in mei 2018, had men gehoopt dat ook deze uitbraak, die begin augustus 2018 startte, beperkt zou blijven. Deze ebola-uitbraak ontstond echter in Noord-Kivu, een provincie in het noordoosten van het land. In dit deel van het land is een humanitaire crisis gaande, wat de bestrijding veel lastiger

Erasmus Medisch Centrum, afdeling Viroscience, Rotterdam, drs. L. Doornekamp, arts-onderzoeker, vaccinatiearts, TravelClinic. Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, afdeling Interne Geneeskunde, dr. E.C.M. van Gorp, viroloog afdeling Viroscience. Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, afdeling Viroscience, prof. dr. Marion Koopmans, dierenarts-viroloog. Correspondentieadres: prof. dr. Marion Koopmans, m.koopmans@erasmusmc.nl

maakt. Bijna een jaar later, op 17 juli 2019, kondigde de WHO een 'Public Health Emergency of International Concern' (PHEIC) af, vanwege de verspreiding naar de miljoenenstad Goma. Met ruim 3000 ebolagevallen en meer dan 2000 overledenen eind augustus 2019 is de huidige uitbraak de op één na grootste ooit wereldwijd.[1] Ten opzichte van de grootste uitbraak allertijden, in West-Afrika van 2013 tot 2016, zijn er nu echter meer kennis en middelen beschikbaar om de uitbraak te bestrijden. In vervolg op een artikel in het *Tijdschrift voor Infectieziekten* bespreken we in dit artikel de status van beschikbare vaccins en behandelingen.[2]

Ebolavirus – de boosdoener

Ebolavirus behoort samen met Marburgvirus tot de familie van *Filoviridae*. Het ebolavirus dat het meest frequent de kop op steekt in Afrika is het *Zaire ebolavirus*. De andere subtypen die momenteel bekend zijn, zijn *Sudan*, *Reston*, *Tai Forest* en *Bundibugyo*, en het recent gekarakteriseerde *Bombali-virus*.^[3,4] Van vier van de zes subtypen is bekend dat ze ziekte kunnen veroorzaken bij mensen. Het *Reston ebolavirus* is niet humaan pathogeen en hoewel nieuwe data laten zien dat het *Bombali ebolavirus* humane cellen kan infecteren, is nog niet bekend of het virus ook ziekte veroorzaakt bij mensen.^[4]

Het ziektebeeld dat veroorzaakt wordt door het *Zaire ebolavirus* was voorheen bekend onder de naam 'Ebola Hemorrhagic Fever', maar is om verwarring te voorkomen veranderd naar Ebola Virus Disease omdat de infectie slechts in vijf procent van de gevallen gepaard gaat met significante klinische bloedingen.^[5] Een infectie met het *Zaire ebolavirus* geeft voornamelijk koorts, maculopapulaire huiduitslag en griepachtige klachten, maar ook gastro-intestinale, respiratoire, neurologische en oculaire symptomen komen frequent voor. Later in het beloop van de ziekte treedt niet zelden orgaanfalen op, maar bij degenen die overleven worden dan cellulaire en humorale responsen waargenomen.^[5] De incubatietijd varieert van twee tot 21 dagen en overlevenden kunnen nog lang besmettelijk blijven.^[3] Viraal RNA kan vanaf het begin van de klachten worden aangetoond in het bloed via een kwantitatieve real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), met een piek in de virale load een ruime week na het begin van ziekte. Het risico op

mens-tot-menstransmissie is het grootste bij direct contact met lichaamsvloeistoffen van een symptomatische patiënt. Gezondheidswerkers lopen hierdoor een hoog risico op besmetting. Ook na de dood is het lichaam nog besmettelijk: infectieus virus is geïsoleerd uit kadavers tot negen dagen na overlijden. Dit vraagt om beschermingsmaatregelen bij begrafenissen en bijbehorende rituelen.^[6]

De ebola-uitbraak in West-Afrika heeft enkele opvlammingsen gehad door seksuele transmissie. Ebolavirus-RNA is aangetoond in het sperma van Liberiaanse overlevenden tot ruim 18 maanden na herstel.^[7] Of dit echter infectieus virus is, is onduidelijk. Wel zijn er casussen beschreven die seksuele transmissie van mannelijke overlevenden naar vrouwelijke partners, na 179 dagen, waarschijnlijk hebben gemaakt via genoomsequentie.^[5] Vanwege deze bevindingen heeft de WHO mannelijke overlevenden geadviseerd om tot 12 maanden na herstel of tot tweemaal negatief getest sperma geen onbeschermd seksueel contact te hebben. Hoewel dit advies moeilijk navolgbaar lijkt, rapporteert 76 procent van de mannelijke overlevenden in dezelfde Liberiaanse vervolgstudie condoomgebruik bij hun laatste seksuele contact voordat hun sperma tweemaal negatief is getest. Dit onderstreept het belang van deze studies en gedragsadviezen.^[7]

Gestelde doelen voor ebolavaccins

Bovenstaande illustreert dat er verschillende situaties zijn waarbij vaccins ingezet kunnen worden. Deze situaties en bijbehorende karakteristieken voor de benodigde vaccins zijn beschreven in de *Research & Development (R&D) blueprint for emerging infections*, opgezet door de WHO naar aanleiding van de ebola-epidemie in West-Afrika.^[8] De R&D blueprint bestaat uit drie pijlers: (1) het verbeteren van de coördinatie van de uitbraakrespons; (2) het versnellen van wetenschappelijk onderzoek naar (genees)middelen; (3) het ontwikkelen van normen en standaarden voor het uitvoeren van klinische studies en het delen van monsters en data. In het artikel in het *Tijdschrift voor Infectieziekten* gepubliceerd in februari jongstleden wordt voornamelijk de eerste pijler toegelicht.^[2] Hier zullen we verder ingaan op de tweede en derde pijler. De tweede pijler focust op R&D. De WHO heeft een prioriteitenlijst opgesteld voor pathogenen

die mogelijk een epidemie met grote impact zouden kunnen veroorzaken. Voor deze infectieziekten worden zogeheten 'roadmaps' en 'target product profiles (TPP)' opgesteld. De roadmaps bevatten korte overzichten van de belangrijkste beschikbare kennis over het virus en de kennishiaten waarnaar meer onderzoek nodig is. TPP's beschrijven de karakteristieken van de te ontwikkelen en te testen diagnostische methoden,

vaccins en geneesmiddelen.[8]

De TPP voor ebola is verdeeld in twee scenario's: één voor reactief gebruik en één voor profylactisch gebruik. Met reactief gebruik wordt met name gerefereerd aan vaccins die worden ingezet tijdens een uitbraak om verdere verspreiding in de gemeenschap te voorkomen, terwijl profylactische vaccinatie met name hulpverleners en personeel van zorginstellingen in risicogebieden

Tabel 1. Vereiste en gewenste karakteristieken voor ebolavaccins voor reactief en profylactisch gebruik[9]

	Reactief gebruik	Profylactisch gebruik
Type vaccin	Monovalent (tegen <i>Zaire ebolavirus</i>) is voldoende, bredere bescherming tegen eveneens <i>Sudan ebolavirus</i> , <i>Marburg virus</i> , <i>Bundibugyo ebolavirus</i> gewenst.	Voorkeur voor bredere dekking, naast <i>Zaire ebolavirus</i> , ook bescherming tegen <i>Sudan ebolavirus</i> , <i>Marburg virus</i> en <i>Bundibugyo ebolavirus</i> gewenst.
Doelgroep	Ten minste alle volwassenen, maar liever nog alle leeftijdscategorieën inclusief bijzondere populaties (zoals zwangeren).	Tenminste alle volwassenen, maar liever nog alle leeftijdscategorieën inclusief bijzondere populaties (zoals zwangeren).
Vaccinatieschema	Grote voorkeur voor eenmalige vaccinatie. Zeker niet meer dan twee doses, met maximaal één maand interval, waarbij na eerste dosis al enige mate van bescherming moet zijn opgebouwd. Indien twee doses, dan met homologe vaccins.	Voorkeur voor eenmalige vaccinatie. Primaire serie: niet meer dan twee doses, maximaal één maand interval. Voorkeur homologe vaccin, maar heteroloog prime-boost serie optioneel. Boosterdoses niet meer dan jaarlijks of ten tijde van uitbraak.
Effectiviteit	Bij voorkeur ten minste 80 procent, maar ten minste 50 procent bij gezonde volwassenen.	Bij voorkeur ten minste 80 procent, maar ten minste 70 procent bij gezonde volwassenen.
Tijd tot bescherming	Nadruk op snelle bescherming (bij voorkeur binnen twee weken, ten minste binnen één maand).	Nadruk meer op langdurige bescherming. Tijd tot bescherming niet gedefinieerd.
Beschermingsduur	Ten minste drie maanden bescherming, maar bij voorkeur één jaar.	Minimaal één jaar bescherming na primaire serie, maar bij voorkeur minimaal vijf jaar. Kan onderhouden worden met boosters.
Toediening	Injecteerbaar (IM, ID of SC), oraal of niet-parenteraal alternatief gewenst.	Injecteerbaar (IM, ID of SC), oraal of niet-parenteraal alternatief gewenst.
Acceptatie bijwerkingen	Relatief hoog, gezien hoge risico.	Laag, gezien lager risico.

IM = intramusculair, ID = intradermaal, SC = subcutaan.

Tabel 1. (vervolg)

	Reactief gebruik	Profylactisch gebruik
Gelijktijdige toediening met andere vaccins	Op zichzelf staande vaccinatie.	Kan samen met andere vaccins toegediend worden, indien bestemd voor dezelfde populaties.
Verpakking	Als mono- of multidoses verpakking aan te leveren, maximaal doseringsvolume van 0,5 ml. Als vloeistof of gevriesdroogd met gepast oplosmiddel.	Als mono- of multidoses verpakking aan te leveren, maximaal doseringsvolume van 0,5 ml. Als vloeistof of gevriesdroogd met gepast oplosmiddel.
Stabiliteit en opslag	Hoog. Moet minimaal 12 maanden op -80°C kunnen worden opgeslagen en stabiel zijn voor minimaal acht uur op 2-8°C. Grotere voorkeur heeft nog een houdbaarheid van minimaal 24 maanden op -20°C en zes maanden stabiliteit op 2-8°C.	Minder van belang. Moet minimaal 12 maanden op -20°C kunnen worden opgeslagen en stabiel zijn voor minimaal acht uur op 2-8°C. Grotere voorkeur heeft nog een houdbaarheid van minimaal 24 maanden op -20°C en zes maanden stabiliteit op 2-8°C.
Productiecapaciteit	Capaciteit van ten minste 10.000 doses per maand met mogelijkheid tot direct vergroten productie. Bij voorkeur minimaal vijf miljoen doses per jaar.	Capaciteit die snel te vergroten is. Bij voorkeur ten minste vijf miljoen doses per jaar.

betreft. Beide scenario's vragen om andere karakteristieken van vaccins, die worden beschreven in de TPP (tabel 1).[9]

Voordat een vaccin geproduceerd wordt, moet het geregistreerd worden bij een nationale regelgevende autoriteit en moet een WHO-prekwalificatie in gang gezet worden. In dit prekwalificatieproces wordt gekeken naar kwaliteit, veiligheid, werkzaamheid en geschiktheid van het vaccin, specifiek voor laag- en middeninkomenslanden.[9]

De derde pijler omvat het opzetten van klinische studies en het delen van data en monsters via open platforms. In het algemeen worden na de ontdekking van potentieel werkzame middelen veiligheid, toxiciteit en farmacodynamiek en -kinetiek getest via in-vitrostudies. Als deze kandidaatmiddelen zich in preklinische fasen hebben bewezen, kunnen ze bij mensen getest worden. Deze klinische studies worden ingedeeld in drie fasen. In de eerste fase, die vaak enkele maanden duurt, wordt het middel aan maximaal enkele tientallen gezonde mensen toegediend en

worden de veiligheid en dosering onderzocht. Tijdens fase 2-studies worden verdere veiligheid, werkzaamheid (in geval van vaccins vaak via immuunrespons) en voorspelbare bijwerkingen onderzocht bij honderden mensen met potentiële blootstelling. Dit kan enkele maanden tot jaren duren, maar als het middel goede uitkomsten heeft kan het door naar een fase 3-studie, waar werkzaamheid en mogelijk schadelijke bijwerkingen centraal staan. Honderden tot duizenden individuen in een setting waar ziekte voorkomt krijgen het middel toegediend en de studie kan een aantal jaren duren. Tot slot wordt van een fase 4-studie gesproken als het middel op de markt is gekomen, maar blijvend wordt geëvalueerd.[10]

Voor opkomende virusinfecties is het uitvoeren van fase 2- en 3-studies vaak lastig omdat (potentiële) patiënten nodig zijn om de werkzaamheid van een vaccin te testen. Wanneer een uitbraak plaatsvindt, zouden er dus middelen op de plank moeten liggen die succesvol uit een fase 1-studie zijn gekomen. Dat was niet het geval ten tijde van de omvangrijke ebola-uitbraak in

West-Afrika.[11] In januari 2016 is hier met de oprichting van de *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) hopelijk verandering in gekomen. CEPI werft financiële middelen om versneld vaccins te ontwikkelen voor ziekten op de prioriteitenlijst van de WHO, waarbij het accent ligt op klinische studies.[12]

Stand van zaken vaccins

Tot 2014 waren slechts twee ebolavirusvaccins getest in fase 1-klinische studie, één gebaseerd op een DNA-platform en de ander op een adenovirusvector.[13] De uitbraak in West-Afrika bracht vaccinontwikkeling in een stroomversnelling: een vaccin voor ebola was hard nodig en de mogelijkheden voor fase 2- en 3-studies boden zich aan. Van de vaccins die verder dan fase 1 onderzocht waren, was echter onvoldoende voorraad om studies snel te starten en preklinische data waren beperkt beschikbaar.[11]

Na de afkondiging van de PHEIC in augustus 2014 zijn de inspanningen om vaccins beschikbaar te maken bespoedigd en werden er snel twee vaccins geïntroduceerd die onderzocht werden in fase 1-studies. Een van de twee was een replicatiecompetent vectorvaccin, genaamd rVSV-ZEBOV-GP, en de andere een replicatie-incompetent vectorvaccin, ChAd3-EBOZ. rVSV-ZEBOV-GP is een recombinant vesiculair stomatitis virus dat een glycoproteïne (GP) van het Zaïre-subtype tot expressie brengt en dus in staat is om zich te repliceren. De resultaten van een gecombineerde fase 1/2-studie met dit vaccin waren positief en een fase 3-studie kon dus gestart worden. In april 2015 is een cluster gerandomiseerd onderzoek (genaamd Ebola Ça Suffit!) gestart in Guinee, en later ook in Sierra Leone. Clusters van contacten van cases en contacten van deze contacten zijn gerandomiseerd in groepen die direct vaccinatie ontvingen en groepen die na 21 dagen vaccinatie ontvingen. Een interimanalyse na vier maanden liet een geschatte effectiviteit van 100 procent zien, waarbij – mede onder druk van de omstandigheden – werd besloten om de randomisatie stop te zetten en iedereen direct te vaccineren. In totaal zijn ruim 5800 personen gevaccineerd, inclusief bijna 200 kinderen van 6 tot 18 jaar, waarbij geen ernstige bijwerkingen zijn opgetreden, met goede resultaten wat betreft effectiviteit en werkzaamheid.[14] Later zijn echter de conclusies over bescherming betwist, de vergelijkbaarheid van alle variabelen

behalve de vaccinatie voor de twee studiegroepen werd bediscussieerd.[15] Daarnaast is de duur en mate van immuunrespons in deze studie niet bestudeerd.

Het andere kandidaat vaccin, ChAd3-EBOZ – dat chimpansee adenovirustype 3 als backbone heeft en zich niet kan repliceren – was pas klaar voor een fase 3-studie toen de epidemie al vrijwel onder controle was.[16] Daardoor is de nadruk in de gecombineerde fase 2/3-studie (genaamd PREVAIL) die plaatsvond in Liberia, meer op fase 2 komen te liggen. In deze studie zijn 1500 deelnemers gerandomiseerd voor vaccinatie met rVSV-ZEBOV-GP, ChAd3-EBOZ of placebo en werden IgG-antistofresponsen bestudeerd. Hoewel 1 week post-vaccinatie slechts 2,5 procent van de rVSV-ZEBOV-GP-ontvangers en 3,8 procent van de ChAd3-EBOZ-ontvangers was geseroconverteerd, was na een maand respectievelijk 84 en 71 procent en na 12 maanden respectievelijk 80 en 64 procent geseroconverteerd.[17] Andere studies hebben de cellulaire immuunrespons voor rVSV-ZEBOV-GP bestudeerd en laten zien dat dit vaccin ook T-celimmunititeit genereert en handhaaft tot 56 dagen na een enkele vaccinatie (met de dosis gebruikt in de Ebola Ça Suffit!-studie). Een 'correlate of protection' is echter nog niet vastgesteld voor ebola, dus de mate van bescherming is lastig te interpreteren.[18]

De verklaring voor het feit dat ChAd3-EBOZ een lagere immuunrespons gaf, wordt gezocht in de reeds bestaande immuniteit voor adenovirus 3 onder grote delen van de bevolking.[16] Later werden daarom andere adenovirussen ingezet, humaan en met een lagere prevalentie van immunologisch geheugen, zoals in de ebolavaccins Ad5-EBOV en Ad26. *Figuur 1* laat zien in welke onderzoeksfasen deze vaccins zich bevinden, als homologe vaccin of als onderdeel van een prime-boostserie.[19]

Andere vaccins in ontwikkeling zijn Modified Vaccinia Ankara (MVA)-vaccins en DNA-vaccins. Deze typen vaccins worden als toepassing voor verschillende infectieziekten onderzocht. MVA-vaccins bestaan uit replicatie-incompetente, verzwakte vectoren die zijn ontwikkeld uit vacciniavirus en werken door antigenen tot expressie te brengen in gastheercellen tijdens infectie. DNA-vaccins worden gezien als een veelbelovend platform voor de toekomst, omdat ze gemakkelijk

Figuur 1. Onderzoeksfasen waarin de verschillende kandidaat vaccins voor ebola zich bevinden[19]



en voordelig te produceren zijn. Bij intramusculaire toediening zijn ze echter laag-immunogeen omdat het DNA in de celkern moet komen. Elektroporatie - dat wil zeggen het opwekken van een elektrische puls op de huid - is dan succesvoller. Elektroporatie zorgt voor een verstoring van het celmembraan, waardoor het vaccin op de juiste plek komt en er effectieve antigeenproductie optreedt.[20]

Het belangrijkste MVA-kandidaatvaccin voor ebola is MVA-BN-Filo. Dit vaccin wordt gebruikt voor een heteroloog prime-booster vaccinatieschema in combinatie met Ad26.ZEBOV. Uit de fase 1-studies, geïnitieerd in Engeland eind 2014

en later in onder andere in Kenia, Oeganda en Tanzania, werd geconcludeerd dat de vaccins goed getolereerd werden en immunogeen waren.[20,21] Data van een fase 3-studie in Sierra Leone zullen naar verwachting binnenkort beschikbaar komen.[22] Een ander voordeel van deze vaccincombinatie, is dat het lijkt te voldoen aan de gewenste stabiliteit- en opslagcapaciteiten, iets dat bij het rVSV-ZEBOV-GP-vaccin nog als een bemoeilijkende factor wordt gezien.[23] Gezien de voortreffelijke uitkomsten van het rVSV-ZEBOV-GP-vaccin op gebied van effectiviteit, zijn tijdens de twee latere ebola-uitbraken in DR Congo spoedvaccinatiecampagnes met

alleen dit vaccin gestart. Ondertussen zijn meer dan 222.000 mensen gevaccineerd met het rVSV-ZEBOV-GP-vaccin, onder wie 46.000 gezondheids- en frontliniewerkers, ruim 73.000 kinderen (van wie 1160 jonger dan 1 jaar), 800 zwangere vrouwen en meer dan 4000 moeders die borstvoeding geven.[24]

Om ervoor te zorgen dat er voorlopig voldoende vaccins beschikbaar blijven, is recent de dosis van rVSV-ZEBOV-GP teruggebracht van 1 ml naar 0,5 ml (zoals effectief bleek in de Ebola Ça Suffit!-studie) of 0,2 ml voor groepen met een laag risico op infectie.[25] Daarnaast heeft het ministerie van gezondheid van DR Congo eind juni 2019 aangegeven open te staan voor het starten van studies met andere vaccins.[26] Als antwoord hierop werd op 23 september 2019 aangekondigd dat een nieuwe studie gestart wordt met de vaccincombinatie Ad26.ZEBOV en MVA-BN-Filo (met 56 dagen interval tussen de primovaccinatie en de booster) met gerichte geografische en pop-up vaccinatiecampagnes.[27]

Op 12 november 2019 is het rVSV-ZEBOV-GP-vaccin goedgekeurd door de WHO, na een positief advies van de Europese Commissie en het Europese Medicijn Agentschap (EMA). Het vaccin wordt op de markt gebracht onder de naam Ervebo.[28]

Stand van zaken behandelingen

Ondertussen zijn er ook verschillende kandidaattherapieën voor ebola op de markt, welke lijken bij te dragen aan verbeterde overlevingskansen. Drie geneesmiddelen, ZMapp, favipiravir en remdesivir (ook wel GS-5734 genoemd), zijn reeds experimenteel gebruikt tijdens de epidemie in West-Afrika. Doordat onderzoek pas laat op gang kwam, zijn deze middelen slechts op kleine schaal getest en is de werkzaamheid van geen van de middelen nog bewezen.[29] Toen vervolgens ebola uitbrak in de Evenaarsprovincie van DR Congo, is voor het gebruik van vijf experimentele therapieën toestemming gegeven onder het WHO ethisch raamwerk. Deze uitbraak werd echter spoedig ingedamd. De vijf experimentele middelen - ZMapp, favipiravir, remdesivir, mAb114 en REGN-EB3 (ook wel Regn3470-3471-3479 genoemd) - konden vervolgens alsnog snel ingezet worden toen ebola uitbrak in Noord-Kivu.[30]

Over het algemeen worden antivirale middelen

ingedeeld in direct werkende, indirect werkende en gastheergerichte therapieën. Favipiravir en remdesivir zijn beide direct werkende antivirale middelen. Ze vallen onder de nucleoside analogen, die aangrijpen op de RNA-synthese van ebolavirus. De werking van de andere drie genoemde middelen is gebaseerd op monoklonale antilichamen die glycoproteïnen van ebolavirus binden. ZMapp is een fusie-inhibitor die het intredepoc van ebolavirus remt. mAb114 is één monokonaal antilichaam die sterke neutraliserende capaciteiten heeft door te binden aan de oppervlakte-eiwitten van het virus. REGN-EB3 bevat drie monoklonale antilichamen met drie verschillende aangrijpingspunten.[31]

Op 24 november 2018 is een gerandomiseerde, gecontroleerde fase 2/3-studie (de PALM-studie) gestart in DR Congo, waarbij vier verschillende behandelingen werden vergeleken: ZMapp, remdesivir, mAb114 en REGN-EB3. Na ruim acht maanden, op 9 augustus 2019, werd tijdens een interimanalyse van de behandelingen van bijna 500 patiënten geconcludeerd dat REGN-EB3 en mAb114 grotere overlevingskansen geven ten opzichte van de andere twee middelen.[24] Wanneer de patiënt zich tijdens de vroege fase van de infectie presenteerde, was de mortaliteit onder patiënten behandeld met remdesivir 33 procent, met ZMapp 24 procent, 11 procent met mAb114 en 6 procent met REGN-EB3. In de praktijk presenteren patiënten zich vaak pas later in het ziekteproces in een gezondheidscentrum, zeker in de regio van de huidige uitbraak. Onder die omstandigheden waren de voorlopige resultaten minder gunstig, met mortaliteitscijfers van respectievelijk 53, 49, 34 en 29 procent. Aan de hand van deze resultaten is toch besloten de studie voort te zetten met alleen REGN-EB3 en mAb114 en de gegevens van de interimanalyse te gebruiken om personen met klachten na contact met een ebolapatiënt, te adviseren zich zo snel mogelijk te melden. Naar verwachting zullen in oktober 2019 meer data beschikbaar komen, aangezien de totale studie was berekend op circa 750 personen.[32]

Daarnaast blijft het handhaven van de vocht- en elektrolytenbalans en symptoombestrijding van groot belang. Dit blijkt uit de relatief lage mortaliteit (18,5 procent) van de patiënten behandeld met goede ondersteunende zorg, in sommige

gevallen ook aangevuld door experimentele behandelingen, in Westerse landen.[5]

Uitdagingen in vaccinatie- en behandelstrategieën

De voorzichtig positieve resultaten uit klinische studies voor zowel vaccins als behandelstrategieën zullen eraan moeten bijdragen dat de lokale bevolking vertrouwen krijgt in autoriteiten en hulpverleningsorganisaties, zodat de perceptie verandert dat iedereen die naar een ebolabehandelcentrum gaat, overlijdt.[33] Naast dit wantrouwen heeft de huidige epidemie in DR Congo een andere factor die de uitbraakbestrijding zeer bemoeilijkt: de humanitaire crisis die zich in de dichtbevolkte regio van het land afspeelt, bedreigt de veiligheid van hulpverleners en belemmert het opsporen van contacten door ontheemde of gevluchte families.[30]

Toekomstblik

Hoewel de uitkomsten van onderzoek naar preventieve en therapeutische mogelijkheden veelbelovend lijken, is de ebola-uitbraak in DR Congo nog niet ten einde. Naast het doorzetten en uitbreiden van medisch-wetenschappelijk onderzoek, onder andere naar de duur van immuniteit, effectiviteit van vaccinatie op chronisch dragerschap, aanvullende vaccins met bredere en langdurige bescherming en optimale opslagomstandigheden, is ook antropologisch onderzoek dat kan bijdragen aan succesvolle uitbraakbestrijding, van groot belang. Als men beter inzicht heeft in de kennis, attitude en het gedrag van de lokale bevolking, dan hebben voorlichtings- en interventiecampagnes meer kans van slagen. Wanneer niet alleen hulpverleners, politici en geldschieters, maar ook de mensen die door de uitbraak worden getroffen, hun krachten bundelen, neemt de kans toe dat we met de huidige middelen de epidemie spoedig onder controle krijgen.

Referenties

1. MSF. Crisis Update - August 2019: Mediciens Sans Frontieres; 2019 [updated 13 september 2019]. Available from: <https://www.msf.org/drc-ebola-outbreak-crisis-update>.
2. Doornekamp L, van Gorp ECM, Koopmans MPG. De strijd tegen ebola - lering getrokken uit de epidemie in West-Afrika. *Tijdschr Infect.* 2019;14:11-7.
3. Goeijenbier M, van Kampen JJ, Reusken CB, et al. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. *Neth J Med.* 2014;72:442-8.
4. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebola-viruses. *Nat Microbiol.* 2018;3:1084-9.
5. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, et al. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2017;12:387-418.
6. Vetter P, Fischer WA, 2nd, Schibler M, et al. Ebola Virus Shedding and Transmission: Review of Current Evidence. *J Infect Dis.* 2016;214:S177-S84.
7. Soka MJ, Choi MJ, Baller A, et al. Prevention of sexual transmission of Ebola in Liberia through a national semen testing and counselling programme for survivors: an analysis of Ebola virus RNA results and behavioural data. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e736-43.
8. WHO. R&D Blueprint 2015. Available from: <http://www.who.int/blueprint/what/en/>.
9. WHO. WHO Ebola Vaccine Target Product Profile. 2016 5 januari 2016. Report No.
10. FDA. Clinical Research: U.S. Food & Drug Administration; 2018 [updated 1 april 2018]. Available from: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies.
11. Plotkin SA, Mahmoud AAF, Farrar J. Establishing a Global Vaccine-Development Fund. *N Engl J Med.* 2015;373:297-300.
12. CEPI. CEPI wants to galvanise the development of new vaccines against diseases we know could cause the next devastating epidemic. 2017. Available from: <http://cepi.net/approach#What-CEPI-will-do-thats-different>.
13. Ledgerwood JE, Costner P, Desai N, et al. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine.* 2010;29:304-13.
14. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ca Suffit!). *The Lancet.* 2017;389:505-18.
15. Metzger WG, Vivas-Martinez S. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Lancet.* 2018;391:1021.
16. Venkatraman N, Silman D, Folegatti PM, et al. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine.* 2018; 28;36:5454-9.
17. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, et al. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med.* 2017;377:1438-47.
18. Farooq F, Beck K, Paolino KM, et al. Circulating follicular T helper cells and cytokine profile in humans following vaccination with the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Scientific Reports.* 2016;6:27944.
19. WHO. R&D Blueprint Mapping Tool: WHO; 2019. Available from: <http://who-blueprint-mapping-tool.surge.sh/>.
20. Martins KA, Jahrling PB, Bavari S, et al. Ebola virus disease candidate vaccines under evaluation in clinical trials. *Expert Review of Vaccines.* 2016;15:1101-12.

21. Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, et al. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis.* 2019;220:46-56.
22. Janssen. Staged Phase 3 Study to Assess the Safety and Immunogenicity of Ebola Candidate Vaccines Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo During Implementation of Stages 1 and 2 (EBOVAC-Salone); *ClinicalTrials.gov*; 2019 [updated 18 juli 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC-T02509494>.
23. Capelle MAH, Babich L, van Deventer-Troost JPE, et al. Stability and suitability for storage and distribution of Ad26.ZEBOV/MVA-BN(R)-Filo heterologous prime-boost Ebola vaccine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;129:215-21.
24. WHO. Ebola virus disease - Democratic Republic of the Congo: External Situation Report 59: WHO; 2019 [updated 17 september 2019. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/ebola-virus-disease-democratic-republic-of-congo-external-situation-report-59-2019>.
25. WHO. WHO adapts Ebola vaccination strategy in the Democratic Republic of the Congo to account for insecurity and community feedback: WHO; 2019 [updated 7 mei 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/07-05-2019-who-adapts-ebola-vaccination-strategy-in-the-democratic-republic-of-the-congo-to-account-for-insecurity-and-community-feedback>.
26. Nakkazi E. Apply to trial Ebola vaccines in DR Congo, says ministry. *The Lancet.* 2019;394:15-6.
27. WHO. Second Ebola vaccine to complement "ring vaccination" given green light in DRC: WHO; 2019 [updated 23 september 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/23-09-2019-second-ebola-vaccine-to-complement-ring-vaccination-given-green-light-in-drc>.
28. WHO. WHO prequalifies Ebola vaccine, paving the way for its use in high-risk countries: WHO; 2019 [updated 12 November 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/12-11-2019-who-prequalifies-ebola-vaccine-paving-the-way-for-its-use-in-high-risk-countries>.
29. Hayden EC. Experimental drugs poised for use in Ebola outbreak: *Nature*; 2018 [updated 18 May 2018. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05205-x>.
30. WHO. Ebola virus disease - Democratic Republic of the Congo: External Situation Report 03: WHO; 2018 [updated 22-08-2018. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274258/SITREP_EVD_DRC_20180820-eng.pdf?ua=1.
31. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:593-606.
32. Dyer O. Two Ebola treatments halve deaths in trial in DRC outbreak. *BMJ.* 2019;366:l5140.
33. WHO. Factors that contributed to undetected spread of the Ebola virus and impeded rapid containment: WHO; 2015. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/one-year-report/factors/en/>.