

Ebola onder de loep

Felix Geeraedts

Samenvatting

Het ebolavirus is de verwekker van virale hemorrhagische koorts met een hoge letaliteit. Een pandemie met dit dodelijke virus zou desastreuze gevolgen hebben en spreekt daarom al snel tot de verbeelding. Maar de pandemische dreiging van een virus dat via contact met besmette lichaamsvloeistoffen wordt overgedragen en zich door isolatiemaatregelen relatief makkelijk laat opsluiten in zijn gastheer, lijkt vooralsnog beperkt te zijn. Factoren zoals mogelijke mutaties van het virus, uitbreiding van het verspreidingsgebied van het natuurlijke reservoir en gebruik van het virus voor bioterrorisme vormen echter onzekerheden in de toekomst en zouden het pandemisch potentieel van ebolavirus kunnen veranderen.

Summary

Ebolavirus is the causative agent of viral hemorrhagic fever with a high mortality rate. A pandemic with this deadly virus would be disastrous and therefore appeals to the imagination. However, the pandemic threat of a virus that is transmitted through direct contact with contaminated bodily fluids and lets itself be incarcerated in its host relatively easily by isolation procedures seems to be low, for now. Factors like possible viral mutations, increasing distribution area of its natural host, and use as bioterrorism agent pose an uncertainty in the future, and may alter the pandemic potential of ebolavirus.

Een internationale noodsituatie

In oktober 2014 werden twee vrouwen in Dallas, Texas, positief getest op het ebolavirus (EBOV), zonder dat ze het buitenland hadden bezocht. Ze verpleegden beiden een gerepatrieerde Amerikaan met bevestigde ebolavirusziekte (EVD), die hen besmette op meer dan 9000 km van de ebolabrandhaard in West-Afrika (Guinee, Liberia, Sierra Leone). Deze EVD-uitbraak duurde van 2014 tot 2016 en was de grootste EVD-uitbraak tot nu toe, met meer dan 28.600 gevallen en 11.325 doden [1]. De WHO had de uitbraak op 8

augustus 2014 al tot een Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) verklaard vanwege de dreigende internationale verspreiding en de noodzaak voor een gecoördineerde internationale respons. Nederland stuurde mobiele ebola-laboratoria naar Sierra Leone en Liberia ter ondersteuning [2]. Transmissie van mens tot mens buiten Afrika, in meerdere landen zoals ook in Italië [1], leek een voorteken voor mogelijke verdere verspreiding, maar een pandemie bleef uit.

EVD-uitbraken veroorzaakt door EBOV komen in de regel uitsluitend voor op het Afrikaanse continent (24 uitbraken sinds de ontdekking van het virus) [3]. Sociologische factoren, zoals begrafeniserituelen, gebrekkige kennis en wantrouwen tegenover hulpverleners, dragen vaak bij aan de verspreiding. Alle uitbraken worden ingedamd door rigoureuze bron- en contactonderzoek en isolatie. Aangezien het virus niet via de lucht wordt overgedragen en contact met besmette lichaamsvloeistoffen doorgaans goed te voorkomen is door afstand houden en gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM), is een EVD-uitbraak in landen met een midden- of hoog inkomen, goed beheersbaar [4]. Zo bleef de transmissie tijdens de eerder beschreven uitbraak in de Verenigde Staten beperkt tot twee patiënten. Dit suggereert dat de pandemische dreiging van het ebolavirus minder groot is dan vaak wordt gedacht. Maar is dat inderdaad zo?

EBOV, symptomen, reservoirs en transmissie

Ebolavirus (EBOV of Zaire-ebolavirus) is ontdekt in 1976 en een van de meest gevreesde virussen, met een letaliteit die kan oplopen tot 90 procent (gemiddeld 40 tot 50 procent) [4]. Het is de verwekker van EVD,

Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek (Labmicta),
Hengelo, dr. F.C.G. Geeraedts, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: f.geeraedts@labmicta.nl

een virale hemorrhagische koorts (VHK), dat na een incubatieperiode van gemiddeld 6,2 dagen begint met een griepachtig beeld met koorts, malaise, vermoeidheid en myalgie. Binnen enkele dagen ontwikkelen veel patiënten gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree met aanzienlijk vochtverlies en anorexie. Daarnaast komen hoofdpijn, conjunctivitis, dysfagie, buikpijn, artralgie, en een maculopapuleus exantheem vaak voor. Bloedingen, zoals subconjunctivale bloeding, bloedend tandvlees, petechiën, bloed in ontlasting of braaksel, treden op bij minder dan de helft van de patiënten [5]. Transmissie van het virus vindt sporadisch plaats van dier naar mens, waarna overdracht van mens tot mens via contact met besmette lichaamsvloeistoffen plaatsvindt. Het virus komt het lichaam binnen via huid of slijmvliezen en infecteert aanvankelijk dendritische cellen en macrofagen, waarin het verder door het lichaam verspreidt, het immuunsysteem ontregelt en waarbij het in bijna alle organen kan repliceren. Deze replicatie leidt tot orgaanfalen, overmatige cytokineproductie, coagulopathie en capillaire lekkage, wat kan leiden tot hypovolemie, multi-orgaanfalen en de dood [4]. Patiënten met minder virusreplicatie, die de cytokinenstorm onder controle krijgen, overleven en bouwen immuniteit op.

EBOV is een filovirus, een langwerpig enkelstrengs negatief sense RNA-virus met een lipide membraan met daarin onder andere het virale glycoproteïne (GP), dat betrokken is bij fusie met de gastheercellen, en waartegen neutraliserende antistoffen opgewekt worden. De orde *Mononegavirales*, familie *Filoviridae*, genus *Ebolavirus* bevat naast EBOV nog vijf andere species; Bundibugyo-ebolavirus (BDBV), Reston-ebolavirus (RESTV), Sudan-ebolavirus (SUDV), Taï Forest-ebolavirus (TAFV), en Bombali-ebolavirus (BOMV). BOMV is tot nu toe alleen bij vleermuizen aangetoond en zou experimenteel een laagpathogeen potentieel hebben voor de mens [6,7]. Met uitzondering van RESTV veroorzaken de andere species ziekteverschijnselen bij mensen, komen ze voor in uitbraken, en is de letaliteit gemiddeld 40 tot 50 procent voor BDBV en SUDV [4]. Het totaal aantal uitbraken veroorzaakt door alle pathogene ebolavirussoorten ligt dan ook hoger, met ongeveer 32 uitbraken sinds 1976 [3]. Het genus *Marburgvirus* omvat de andere variant (MARV) binnen de *Filoviridae* die op vergelijkbare wijze ziekte en uitbraken veroorzaakt in de mens.

Het natuurlijke reservoir voor EBOV is onbekend [4], maar vermoedelijk zijn vleermuizen het reservoir, op basis van genetische sequenties van het virus en anti-EBOV-antistoffen die in deze dieren zijn aangetroffen [8]. Voor MARV is wel aangetoond dat vleermuizen de dierlijke gastheren zijn [9]. Identificatie van het natuurlijke reservoir is essentieel voor het begrijpen van de verspreiding en het ontwikkelen van mogelijke mitigatiestrategieën. Dat dit reservoir bijna 50 jaar na de ontdekking van het virus nog steeds niet geïdentificeerd is, hoeft niet te betekenen dat het virus weinig voorkomt in de natuur, wel dat de zoektocht complex is. Het ontstaan van ebola-uitbraken wordt sterk geassocieerd met spill-over vanuit de natuur en bepaalde gewoonten en activiteiten, zoals de consumptie van 'bushmeat', vleermuizen of secundair geïnficeerde niet-humane primaten.

Analyse van eerdere EBOV-uitbraken wijst erop dat de meeste, maar niet alle, een zoönotische oorsprong hebben [10]. Herintroductie van het virus via individuen die hersteld zijn van een EBOV-infectie en replicatie-actief virus bij zich dragen, komt sporadisch voor. De kans op herintroductie is groter naarmate de uitbraak groter is [10]. EBOV kan persisteren in 'immune privileged sites' in het menselijk lichaam, zoals in semen. Toen er in Liberia al 30 dagen geen nieuwe gevallen gevonden werden, werd in maart 2015 toch een vrouw positief bevonden. Anamnestic kon zij de besmetting alleen van haar van ebola genezen partner hebben opgelopen [11]. Het semen van haar partner testte 199 dagen na het begin van zijn ziekte positief voor EBOV, waarbij de virussequenties overeenkwamen met het virus dat bij de vrouw was gevonden. De langste periode waarna vermeende seksuele transmissie is beschreven is 482 dagen na het begin van symptomen [12]. Het is onduidelijk hoe groot de rol van seksuele transmissie van EBOV bij uitbraken werkelijk is. Geschat wordt dat herintroductie vanuit de mens verantwoordelijk is voor ongeveer een kwart van de uitbraken [10].

EBOV in ontwikkeling

Ondanks dat verspreiding van EBOV met relatief eenvoudige isolatiemaatregelen is tegen te gaan en een pandemie tot nu toe is uitgebleven, lijkt het voorbarig om dit virus af te doen als een pandemische kneus. Misschien is het een 'jong' virus dat nog tijd nodig heeft om zich beter aan de menselijke gastheer

aan te passen en beter te kunnen verspreiden. Historisch gezien worden er tot nu geen eerdere gevallen gelinkt aan dit virus, zoals bijvoorbeeld wel het geval is voor infectie met het pandemisch meer succesvolle pokkenvirus. Hiervoor zouden aanwijzingen gevonden zijn in het gemummificeerde hoofd van Ramses V (overleden 1156 v. Chr.), en gedacht wordt dat het al rond 10.000 voor Christus op het wereldtoneel is verschenen [13]. Hoewel, er is een voorzichtige vergelijking gemaakt tussen de EBOV-uitbraak in West Afrika en de mysterieuze plaag van Athene in 430 voor Christus, waar ook angst en paniek de ontwrichting van de samenleving en schade aan de individuele patiënt in de hand werkten [14]. Maar die plaag zou net zo goed influenza kunnen zijn geweest [15]. Dit betekent overigens niet dat er geen eerdere niet-herkende infecties met het EBOV kunnen zijn geweest. Filovirussen worden gedacht zo'n 10.000 jaar geleden zich te hebben afgesplitst, maar recent onderzoek suggereert dat filovirussen al sinds miljoenen jaren co-evolueren met zoogdier gastheren, op basis van filovirusachtige sequenties die in de genomen van vleermuizen, knaagdieren, insectivoren en buideldieren zijn gevonden [16]. Het is daarbij niet ondenkbaar dat er eerder zoönotische contacten tussen filovirus en de mens zijn geweest in de geschiedenis. Op basis van een fylogenetische analyse van genoomsequenties zouden EBOV en RESTV slechts 50 jaar geleden een gezamenlijke voorouder hebben gehad [17]. Gezien de grote afstand tussen de verschillende geografische verspreidingsgebieden vandaag de dag, Afrika voor EBOV en de Filipijnen voor RESTV, lijkt dit misschien wat krap maar wie weet. Toch doet de geleidelijke toename van de expansiedrift van EBOV sinds 1976 vermoeden dat het virus wel recentelijk begonnen is aan een opmars. Zo lijkt herintroductie vanuit de mens vaker voor te komen bij EBOV-uitbraken sinds de West-Afrika-uitbraak van 2014-2016 [10]. Ook de tijdsspanne waarin het virus persisteert tot de herintroductie lijkt langer te worden, terwijl het aantal uitbraken lijkt toe te nemen in de laatste twee decennia, de periode waarin ook de grootste uitbraken plaatsvonden. Kan het zijn dat het virus zich aanpast aan zijn menselijke gastheer? Uitgebreide sequentie-analyse van de EBOV-stammen uit de 2014-2016 West-Afrika-uitbraak laat zien dat mutaties optreden tijdens overdracht van mens tot mens [4]. Een van de mutaties werd al vroeg in de uitbraak gezien en persisteerde in alle isolaten

tot het einde. Het betreft een A82V-mutatie in het virale GP, die in vitro de opname in humane cellen versnelt. Of deze mutatie ook in vivo de transmissie en/of het ziekteproces beïnvloedt, is (nog) niet aangetoond. Aan de andere kant lijkt het erop dat in de natuur een neutrale genetische drift optreedt in het GP van EBOV-stammen, op basis van analyses van stammen vanaf het begin van de uitbraken in 1976. Dit zou betekenen dat er geen plotselinge, grote genetische veranderingen plaatsvinden, waardoor bepaalde tegenmaatregelen, zoals vaccins of bepaalde behandelstrategieën, plotseling ineffectief zouden kunnen worden [4].

Als het dierlijk reservoir zich verplaatst

Omdat het exacte natuurlijke reservoir onbekend is, zijn de drijvende factoren die van invloed zijn op de verspreiding, zoals migratie, klimaat, handel, en reisgedrag, ook niet goed in kaart te brengen. Sinds 1976 bleven EBOV-uitbraken beperkt tot Centraal Afrika, met name in de Democratische Republiek Congo, totdat eind 2013 vermoedelijk zoönotische transmissie plaatsvond naar de indexpatiënt in Guéckédou, Nzérékoré Regio, Guinea, West-Afrika. Dit leidde tot de grote uitbraak in West-Afrika, die zich verspreidde naar 10 landen, waaronder de Verenigde Staten en drie Europese landen [1]. Dit wijst erop dat het niet waarschijnlijk is dat de potentiële dierlijke reservoirs altijd op één plek verblijven. Vleerhonden van de Pteropodidae-familie, mogelijke dragers van het EBOV [18], verplaatsen zich in grote kolonies over grote afstanden in Afrika, afhankelijk van de regenval en vruchtproductie [19]. Klimaatveranderingen die deze factoren beïnvloeden, kunnen mogelijk ook de epidemiologie van EBOV veranderen. De Nijlroezet (*Rousettus aegyptiacus*), een vleermuissoort uit de familie der vleerhonden (Pteropodidae) en de natuurlijke gastheer van het MARV, kent een groot leefgebied dat zich uitstrekt van Centraal-Afrika en West-Afrika, tot in Europa (Oostelijk Middellandse Zee gebied, Turkije en Cyprus) en delen van Iran en Pakistan [20,21]. Hoewel MARV nog niet is aangetoond in Europese exemplaren, is niet duidelijk of factoren als klimaatverandering in de toekomst de geografische verspreiding van het virus zullen beïnvloeden. Ook dichterbij huis, in Europa, komen filovirussen voor, al hebben deze tot nu geen bewezen impact op de mens gehad. In vleermuizen (*Miniopterus*

schreibersii) in Spanje en Hongarije zijn sequenties gevonden van het Lloviu-virus (LLOV), genus *Cuevavirus* [22]. Het is dan ook niet uitgesloten dat ook pathogene filovirussen zoals EBOV en MARV buiten het Afrikaanse continent in de juiste gastheer zouden kunnen overleven en zich verspreiden.

Oorlog en bioterrorisme

Humane factoren - anders dan die het klimaat en verspreiding van het natuurlijke reservoir, reisgedrag, en culturele gebruiken beïnvloeden - die van invloed kunnen zijn op ebolatransmissie en moeilijk voorspelbaar zijn, omvatten gewapende conflicten, oorlog en bioterrorisme. De op een na grootste uitbraak van EBOV vond recentelijk (2018-2020) plaats in de Democratische Republiek Congo en de bestrijding werd ernstig gehinderd door strijdende partijen en wantrouwen. Een uitbraak die normaliter binnen enkele maanden onder controle zou zijn, duurde hierdoor twee jaar [23]. Uiteindelijk raakten 3470 mensen geïnfecteerd en overleden er 2289 (66 procent) [3]. Het is voorstelbaar dat uitbraken tijdens grotere conflicten leiden tot meer en langerdurende transmissie, met meer herintroducties vanuit de mens, meer mutaties van het virus en een grotere kans op aanpassingen die het persisteren in de mens kunnen bevorderen.

De VS beschouwt het EBOV als een bioterroristisch agens (CDC-categorie A) [24]. Het virus is stabiel gebleken in artificiële aerosolen, wat het gevaarlijkste format is voor verspreiding [24,25]. EBOV is, vergeleken met Antraxsporen, minder voorradig in de natuur en ingewikkelder te produceren en zal bij gebruik waarschijnlijk eerder uitdoven dan een aanval met bijvoorbeeld het pokkenvirus, dat van zichzelf al via de lucht verspreidt [25]. Toch wordt aangenomen dat een aanval met EBOV veel sneller zal leiden tot een groot aantal slachtoffers - omdat dit minder gradueel verloopt dan een natuurlijke uitbraak - waardoor de gezondheidszorg snel overbelast zal worden [24]. De schaal van een bioterroristische aanval zal echter in het niet vallen bij wat EBOV kan uitrichten indien het in wapenvorm omgezet is door een vermogende natie en bij een conflict wordt ingezet, in strijd met de Conventie van Geneve. De Conventie van Geneve verbiedt weliswaar het gebruik van biologische wapens, maar niet de ontwikkeling, productie en opslag ervan, en er zijn aanwijzingen dat EBOV in

aerosol-vorm ooit geproduceerd is voor dit doel [26]. Tijdens de uitbraak in West-Afrika, waar veel verschillende buitenlandse hulpdiensten opereerden en EBOV-diagnostiek uitvoerden, uitten medewerkers van de CDC ook de zorg dat er geen goed zicht was op welke partijen replicatieactief virus exporteerden (hoogstwaarschijnlijk wel voor wetenschappelijke doeleinden). In de VS wordt EBOV veiligheidshalve in een zeer beperkt aantal laboratoria gehouden. Het is van groot belang dat de internationale gemeenschap er alles aan doet om een EBOV-uitbraak te bestrijden, maar niemand wil later onverwachts op een andere locatie hetzelfde virus weer tegenkomen.

Voorbereiden op wat mogelijk komt

De beschreven dreigingen betreffen EBOV maar zijn niet beperkt tot of specifiek voor deze ebolavirussoort. Daarmee is de kans op een nieuwe internationale noodsituatie als gevolg van een filovirusuitbraak in het algemeen groter en wordt de voorbereiding op zo'n gebeurtenis ingewikkelder. Waar aanvankelijk EBOV als een laag pandemisch risico beschouwd werd, heeft de ongekend grote uitbraak in West-Afrika (2014-2016) therapie- en vaccinonderzoek in een stroomversnelling gebracht. Een uitgebreid overzicht van therapie en vaccinatiemogelijkheden voor de Nederlandse professionals is recentelijk gepubliceerd [27]. Eboladiagnostiek wordt in Nederland uitgevoerd door het Erasmus MC (VHK referentie laboratorium) [28] en behelst in de basis een RT-PCR, die bij opschaling ook in andere microbiologische laboratoria met de juiste veiligheidsfaciliteiten en een goed gevalideerde inactivatieprocedure uitgevoerd zou kunnen worden. De WHO hanteert een algemene casusdefinitie die aangepast en geoptimaliseerd wordt aan de specifieke situatie in de loop van een uitbraak [4]. Een robuuste casusdefinitie en snelle accurate diagnostiek zijn namelijk essentieel voor de juiste behandeling van de patiënt en het voorkomen van verdere verspreiding [4]. Het snel indammen van een uitbraak verkleint weer de kans op herintroductie en dus op uitbraken in de toekomst [10]. Vooral nog lijken de welvarende landen betrekkelijk veilig te zijn ten aanzien van EVD. Echter, een groot deel van de wereld is minder bedeeld en kan makkelijker het speelveld worden van uitgebreide en langdurige EBOV-uitbraken, met de kans op herintroducties en selectie van mutaties die ooit het

virus in staat zullen stellen ook onze voordeuren te bereiken.

Referenties

1. <https://web.archive.org/web/20180601103141/https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html> (geraadpleegd 21 januari 2025).
2. Reusken CBEM, Smit P, Pas S, et al. Ebola virus laboratory response: the three Dutch Mobile laboratories in Liberia and Sierra Leone. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 1(4):1-7.
3. CDC. Ebola Outbreak history <https://www.cdc.gov/ebola/outbreaks/index.html> (geraadpleegd 21 januari 2025).
4. Crozier I, Jacob ST, Fischer WA 2nd, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):13.
5. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1832-42.
6. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol*. 2018 Oct;3(10):1084-9.
7. Bodmer BS, Breithaupt A, Heung M, et al. In vivo characterization of the novel ebolavirus Bombali virus suggests a low pathogenic potential for humans. *Emerg Microbes Infect*. 2023 Dec;12(1):2164216.
8. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005;438(7068):575-6.
9. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009 Jul;5(7):e1000536.
10. Judson SD, Munster VJ. The Multiple Origins of Ebola Disease Outbreaks. *J Infect Dis*. 2023;228(Suppl 7):S465-S473.
11. Christie A, Davies-Wayne GJ, Cordier-Lassalle T, et al. Possible sexual transmission of Ebola virus - Liberia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(17):479-81.
12. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, et al. Resurgence of Ebola Virus Disease in Guinea Linked to a Survivor With Virus Persistence in Seminal Fluid for More Than 500 Days. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1353-6.
13. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-5.
14. Kazanjian P. Ebola in Antiquity? *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):963-8.
15. Berger M. Influenza, not Ebola, More Likely the Cause of 430 BCE Athenian Outbreak. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1492-3.
16. Taylor DJ, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol*. 2010;10:193.
17. Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, et al. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol*. 2013;87(5):2608-16.
18. WHO. Ebola virus disease https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1 (geraadpleegd 12 januari 2025).
19. Hurme E, Fahr J, Eidolon Monitoring Network, et al. Fruit bat migration matches green wave in seasonal landscapes. *Functional Ecology*. 2022;36:2043-55.
20. WHO. Marburg virus disease. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>.
21. Benda P, Vallo P, Hulva P, Horáček I. The Egyptian fruit bat *Rousettus aegyptiacus* (Chiroptera: Pteropodidae) in the Palaearctic: Geographical variation and taxonomic status. *Biologia Section Zoology*. 2012;67(6): 1233-40.
22. Negrodo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in europe. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002304.
23. Shears P, Garavan C. The 2018/19 Ebola epidemic the Democratic Republic of the Congo (DRC): epidemiology, outbreak control, and conflict. *Infect Prev Pract*. 2020 Jan 24;2(1):100038.
24. Kuhn JH, Dodd LE, Wahl-Jensen V, Radoshitzky SR, Bavari S, Jahrling PB. Evaluation of perceived threat differences posed by filovirus variants. *Biosecur Bioterror*. 2011;9(4):361-71.
25. Peters CJ. Viral hemorrhagic Fevers as Agents of Bioterrorism. In: *Principals and practice of infectious diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Seventh edition 2010;3995-8.
26. Alves DA, Glynn AR, Steele KE, et al. Aerosol exposure to the Angola strain of Marburg virus causes lethal viral hemorrhagic Fever in cynomolgus macaques. *Vet Pathol*. 2010 Sep;47(5):831-51.
27. Vollaard AM, van Kampen JJA, Veldkamp KE, et al. Ebola en andere virale hemorrhagische koortsen: de stand van zaken van behandeling en vaccinatie (Ebola virus disease and other viral hemorrhagic fevers: update on treatment options and vaccines). *Tijdschr Infect*;2024;19(4):137-45.
28. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/virale-hemorragische-koorts-filovirussen> (geraadpleegd 12 januari 2025).