

Ervaringen tijdens de marburgvirusuitbraak in Rwanda

Mariska Kreuger

Samenvatting

Het marburgvirus is een zeldzame zoönose die virale hemorrhagische koorts veroorzaakt. Uitbraken worden vooral gemeld uit Afrikaanse landen. In september 2024 begon een relatief grote uitbraak van het marburgvirus, waarvan het epicentrum zich bevond in twee grote ziekenhuizen in Kigali, de hoofdstad van Rwanda. Dit artikel beschrijft de situatie in een van deze ziekenhuizen vanaf de start van de uitbraak, inclusief interventies en experimentele therapieën toegepast tijdens de uitbraak.

Summary

Marburg virus disease (MVD) is a rare zoonotic disease causing viral hemorrhagic fever. Outbreaks are mainly reported from Africa. At the end of September 2024, a relatively large outbreak was declared in Rwanda, with the epicenter located in two tertiary hospitals in the capital city. This article describes a first-hand observation of the situation during the start of the outbreak. Additionally, the interventions and experimental therapies implemented during the outbreak are reviewed.

Situatie

Eind september 2024 werd een aantal patiënten met onverklaarde koorts, verhoogde leverenzymen en nierfalen gezien in een academisch ziekenhuis in Kigali, de hoofdstad van Rwanda. Initieel werden de symptomen van de eerste marburgviruspatiënten geduid als malariagevallen, vanwege de ongebruikelijk hoge mortaliteit die we tijdens de voorafgaande maanden bij sommige malariapatiënten hadden gezien. De eerste patiënt wiens overlijden moeilijk te verklaren was, was een 35-jarige patiënt die begin

september plotseling overleed met een beeld van diffuse intravasculaire stolling (DIS), acuut nierfalen en leverenzymstoornissen. De patiënt was de dag voor het overlijden in goede conditie ontslagen na opname wegens diabetische ketoacidose. Tien dagen hierna overleed een zwangere zorgassistent van de afdeling Interne Geneeskunde, zonder medische voorgeschiedenis, aan onverklaard ernstige 'malaria met fulminante hepatitis'. De week erna overleed plotseling een IC-arts die parttime in ons ziekenhuis werkte, maar elders stierf. Daarna werden er binnen drie dagen vijf patiënten opgenomen met een vergelijkbaar klinisch beeld. Dit betrof jonge mensen (20 tot 35 jaar) met een blanco medische voorgeschiedenis die zich presenteerden met persisterende koorts, afwijkende leverenzymen, inclusief verhoogd LDH, en acute nierinsufficiëntie. Een van deze patiënten werkte als verpleegkundige op de spoedeisende hulp in ons ziekenhuis. Van de vijf patiënten was er één met persisterende diarree; een andere patiënt werd verward en had subconjunctivale bloedingen. Er was geen sprake van actieve tandvlees- of maag-darmbloedingen. Er werd direct alarm geslagen toen twee van de vijf genoemde patiënten verslechterden. Deze twee patiënten werden opgenomen op de Intensive Care, ontwikkelden convulsies, raakten in coma, kregen spontane bloedingen van bovenste luchtwegen en maag (geobserveerd tijdens intubatie),

King Faisal Hospital, Kigali, Rwanda, M.J. Kreuger, arts
Internationale Gezondheidszorg & Tropengeneeskunde
(AIGT), MSc in Medische Microbiologie.
Correspondentieadres: mariskakreuger@gmail.com.

en overleden. Deze klinische bevindingen versterkten het vermoeden van een 'virale hemorrhagische koorts'. Autoriteiten werden geïnformeerd en dezelfde nacht werd een multiplex RT-PCR (gericht op een panel van vijf virale hemorrhagische koortsvirussen) uitgevoerd op bloedmonsters van de kritieke patiënten, in het Nationale Referentie Laboratorium. De volgende dag werd de uitslag bevestigd en wisten we dat we te maken hadden met een uitbraak van het marburgvirus (MVD). Dit markeerde het begin van een marburgvirusuitbraak met in totaal 66 bevestigde gevallen, waarbij meer dan 75 procent van de patiënten zorgverlener was [1]. Hoewel de uitbraak buiten het ziekenhuis begon en er in de beginfase patiënten uit de algemene bevolking binnenkwamen, verspreidde het virus zich vooral onder het zorgpersoneel, met name onder het personeel van de Intensive Care. Deze uitbraak was groter dan eerder gemelde uitbraken in buurlanden. Het sterftepercentage (CFR) was 22,7 procent, wat relatief laag was vergeleken met vorige uitbraken. Dit kan deels te maken hebben met het uitgebreide testen van iedereen met klachten, waardoor ook enkele milde gevallen werden gedetecteerd. De meeste sterfgevallen deden zich voor tijdens de eerste twee weken van de uitbraak, waarna de mortaliteit aanzienlijk afnam. Er overleden negen zorgverleners die werkzaam waren in ons ziekenhuis. De meesten van hen waren betrokken bij de reanimatie of intubatie van besmette patiënten aan het begin van de uitbraak. Zorgpersoneel dat niet-kritieke marburgviruspatiënten en hun monsters behandelde, leek grotendeels gespaard te blijven van ziekte tijdens deze uitbraak. Er werden specifieke isolatiecentra en een centraal behandelcentrum opgezet, waarbij het zorgpersoneel aldaar werkzaam geïsoleerd werd van hun families. Het behandelcentrum had IC-zorg, getraind personeel, voldoende persoonlijke beschermingsmiddelen en medicatie. De mortaliteit hier was zeer laag, wat te danken was aan verschillende factoren, inclusief agressieve behandeling van dehydratie. Strikte screening en contactopsporing, optimale beschikbaarheid en juist gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, isolatie van patiënten met verdachte symptomen en isolatie van zorgpersoneel in behandelcentra werden zorgvuldig uitgevoerd tijdens de uitbraak. Binnen zes weken was de uitbraak in het land onder controle, toen de laatste patiënt een tweede negatieve PCR-test had. Op 20 december 2024 werd de uitbraak officieel beëindigd verklaard [1].

Hoewel er geen goedgekeurde therapieën voor het marburgvirus bestaan, werden er in korte tijd verschillende experimentele behandelopties geïmplementeerd. Remdesivir werd toegediend als een driedaagse postexpositie profylaxe aan zorgpersoneel met significante blootstelling aan marburgviruspatiënten. MVD-patiënten werden minimaal tien dagen met remdesivir behandeld, beginnend vanaf het moment van verdenking op MVD. Daarnaast werden enkele patiënten behandeld met neutraliserende monoclonale antilichamen, ontwikkeld door onder andere Mapp Biopharmaceuticals. Het ChAd3-chimpansee-adenovirusvaccin van Sabin werd in een fase II-klinische studie gegeven aan zorgverleners, medewerkers en directe contacten van patiënten. Tijdens deze marburgvirusuitbraak werden meer dan 1600 mensen gevaccineerd [2]. Op dit moment is het niet duidelijk of een van deze therapieën bijgedragen heeft aan het lage sterftepercentage en de snelle beheersing van de uitbraak. Adequate behandeling van complicaties als dehydratie en elektrolytstoornissen was minstens zo belangrijk voor de kritieke patiënten. Collega's die een ernstige vorm van de ziekte overleefden, gaven aan dat ruime vochttoediening voor hen cruciaal is geweest.

Later bleek dat onze eerste patiënt met een ongewone presentatie niet het eerste geval van marburgvirus in het land was. Het eerste geval betrof waarschijnlijk een jonge man met beroepsmatige blootstelling aan vleermuizen in en rond mijnen, die symptomen van MVD had gehad, maar hiervan was hersteld [3]. Zijn familielid werd ziek en overleed in ons ziekenhuis, zonder dat er op dat moment een vermoeden was van virale hemorrhagische koorts. De 35-jarige patiënt die overleed met een ongewone presentatie was mogelijk besmet geraakt met het virus tijdens zijn eerdere opname voor diabetische ketoacidose, al is dit achteraf moeilijk te bevestigen. Serologisch onderzoek bij drie contacten van de mijnwerker toonde marburgvirus-antilichamen aan, wat de epidemiologische traceringsondersteunde [3]. Sequencing liet zien dat RNA-sequenties het dichtst verwant waren aan een sequentie gevonden bij een zorgverlener in Oeganda in 2014, hoewel er enkele verschillen waren. De bron van de infectie in 2014 werd nooit geïdentificeerd en er werden geen secundaire gevallen waargenomen [3,4].

Beschouwing

Marburgvirus

Het marburgvirus is een RNA-virus in de *Filoviridae*-familie, net zoals het ebolavirus. Het marburgvirus wordt primair overgedragen op mensen door direct contact met lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde personen of dieren, waarbij de Egyptische fruitvleermuis (*Rousettus aegyptiacus*) wordt geïdentificeerd als de voornaamste reservoir-gastheer [5]. Mens-op-mensoverdracht vindt plaats via direct contact met bloed, andere lichaamsvloeistoffen of besmette oppervlakken, via contact met slijmvliezen of niet-intacte huid [5-8]. De incubatietijd is 2 tot 21 dagen en, voor zover bekend, kunnen patiënten het virus niet overdragen voordat zij symptomen hebben [7,8]. De ziekte begint doorgaans acuut met aspecifieke symptomen zoals koorts, koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en (ernstige) diarree. Tevens wordt een niet-jeukende huiduitslag beschreven. Ziekteprogressie wordt gekenmerkt door dehydratie, leukopenie, hypokaliëmie, trombocytopenie en verhoogde leverenzymen. Daarna kunnen maag-darmbloedingen, tandvlees- of neusbloedingen, elektrolytafwijkingen, nierfunctiestoornissen en multi-orgaanfalen optreden. Bloedingen en encefalopathie zijn slechte prognostische factoren en deze patiënten overlijden bijna allemaal. Overlijden treedt meestal op binnen twee weken na de diagnose [5,7].

Eerdere uitbraken

Het virus werd ontdekt in 1967 toen in Duitsland en Servië (destijds Joegoslavië) mensen ziek werden na contact met besmette apen uit Oeganda. Het sterftepercentage varieert van 20 tot 90 procent en lijkt gerelateerd aan de kwaliteit van zorg die kritiek zieke patiënten kunnen krijgen. De grootste uitbraken van MVD vonden plaats in de Democratische Republiek Congo (1998 tot 2000), met 154 gevallen, en in Angola (2004 tot 2005), met 374 gevallen, waarbij de mortaliteit meer dan 80 procent was. Uitbraken van MVD zijn ook recent gerapporteerd uit buurlanden van Rwanda: Oeganda in 2017, Democratische Republiek Congo in 2020 en in de Kageraregio van Tanzania, grenzend aan Rwanda, waar negen gevallen werden gerapporteerd in maart 2023 met 67 procent mortaliteit. In januari 2025 werd opnieuw een uitbraak van het marburgvirus vastgesteld in de Kageraregio in Tanzania [8].

Diagnostiek

Het serum van patiënten die verdacht werden van marburgvirus werd getest op de aanwezigheid van marburgvirus-RNA; later werd ook serologie in beperkte mate beschikbaar. Genoomdetectie en serologie zijn de belangrijkste diagnostische methoden. Analyse wordt vaak, ook in Rwanda, gecentraliseerd in specifieke laboratoria vanwege beperkte aanwezigheid van PCR-kits en serologische tests, evenals de vereisten van analyse op BSL3-niveau [5,7]. Sequenzen van het marburgvirus-genoom heeft inzichten gegeven in variatie tussen uitbraken en genetische diversiteit wereldwijd [3]. In Nederland is de microbiologische diagnostiek van virale hemorragische koorts gecentraliseerd, waarbij PCR, genoomdetectie en serologie worden toegepast. Diagnostiek kan plaatsvinden op keel-, neus-, sputum-, serum-, feces- en urine-monsters, met vooraf overleg over materiaal, afname en transport [7].

Maatregelen en therapie

Omdat het marburgvirus overgedragen wordt via direct contact met lichaamsvloeistoffen van de patiënt, zijn de beschermende maatregelen voor de beoordeling, het vervoer of opname en behandeling van een patiënt met een (vermoeden) van een viraal hemorragische koorts zeer streng en uitgebreid [7]. Patiënten werden vanaf het moment van het vermoeden van MVD tot het einde van de behandeling in strikte isolatie gehouden, totdat twee opeenvolgende serum PCR-testen twee keer negatief waren. Alle medewerkers die betrokken waren bij de zorg voor MVD-patiënten droegen persoonlijke beschermingsmiddelen, waaronder twee paar handschoenen, overalls met hoofdbedekking, gezichtsbescherming, mond-neusmasker, laarzen en een halterschort over de overall. Training en supervisie bij het aan- en uittrekken van de persoonlijke beschermingsmiddelen is essentieel en werd ook tijdens deze uitbraak toegepast.

Momenteel zijn er geen goedgekeurde vaccins of specifieke behandelingen beschikbaar voor het marburgvirus. Behandeling bestaat vooral uit behandeling en preventie van complicaties zoals bloedingen, elektrolytstoornissen en dehydratie. Experimentele therapieën, zoals monoklonale antilichamen en antivirale middelen zoals remdesivir, hebben echter veelbelovende resultaten laten zien in proeven met niet-menselijke primaten [5,9]. Remdesivir is een adenosinenucleotide-prodrug dat

antivirale activiteit heeft aangetoond tegen filovirussen en andere RNA-virussen [10]. Preklinische studies suggereerden therapeutisch potentieel voor ebola- en marburgvirus [11]; later bleek uit een gerandomiseerde studie dat remdesivir geen significant voordeel bood ten opzichte van andere experimentele therapieën voor ebola [12]. Desondanks blijft remdesivir een onderzoekstherapie van belangstelling voor het ebola- en marburgvirus en werd het ook toegepast tijdens de ebola-uitbraak van 2014 tot 2016 in West-Afrika [5, 13]. De monoklonale antilichamen die aan enkele patiënten werden toegediend zijn van het IgG1 lambda-isotype, binden aan het glycoproteïne van het marburgvirus en neutraliseren het virus door het innemen van de geconserveerde receptor-bindingsplaats [14]. Hoewel er geen vaccin beschikbaar is voor MVD, zijn er verschillende vaccins in ontwikkeling. Het cAd3-marburgvaccin werd ontwikkeld door het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) en getest in een fase I-onderzoek in de Verenigde Staten, waarbij het veilig en immunogeen werd bevonden. Dit gemodificeerde chimpansee-adenovirus wekte een glycoproteïnespecifieke antilichaamrespons op bij 95 procent van de deelnemers vier weken na een eenmalige dosis [15].

Conclusie

De eerste marburgvirusuitbraak in Rwanda was een van de grotere in de geschiedenis. De uitbraak was uniek, omdat deze plaatsvond in de hoofdstad en de mortaliteit relatief laag was vergeleken met eerdere uitbraken. Desondanks had de uitbraak grote gevolgen, vooral voor zorgverleners, waarbij vooral het personeel betrokken bij reanimaties en intubaties bovenmatig getroffen werd. De emotionele impact van het verlies van patiënten en zorgverleners, gecombineerd met isolatiemaatregelen en angst voor de ziekte, was ingrijpend en de gevolgen zijn nog steeds merkbaar. Strikte isolatie, screening, contactopsporing, goed gebruik van beschermingsmiddelen, beschikbaarheid van testen en een snelle overheidsrespons waren cruciaal voor succesvolle bestrijding van de uitbraak. Deze korte, maar heftige marburgvirusuitbraak heeft ons geleerd om continu alert en paraat te zijn in een regio waar virale hemorrhagische koorts toch regelmatig voorkomt. Dit betekent alertheid op zowel ziekenhuisniveau, door laagdrempelig gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen en testen bij patiënten met verdachte

symptomen, als op landelijk niveau, met voldoende testcapaciteit, goede isolatie en behandel-mogelijkheden.

Referenties

1. HO. Marburg outbreak in Rwanda declared over. 20 December 2024. Accessed February 1, 2025. <https://www.afro.who.int/countries/rwanda/news/marburg-outbreak-rwanda-declared-over>
2. GAVI. How Rwanda stopped a Marburg outbreak. 13 January 2025. Accessed February 1, 2025. <https://www.gavi.org/vaccineswork/how-rwanda-stopped-marburg-outbreak>
3. Butera Y, Mutesa L, Parker E, et al. Genomic and transmission dynamics of the 2024 Marburg virus outbreak in Rwanda. *Nat Med*. 2024.
4. Nyakarahuka L, Ojwang J, Tumusiime A, et al. Isolated case of Marburg Virus Disease, Kampala, Uganda, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(6):1001-4.
5. Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ; Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis*. 2020;99:233-42.
6. Alla D, Paruchuri SSH, Tiwari A, et al. The mortality, modes of infection, diagnostic tests, and treatments of Marburg virus disease: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2023;31;6(9):e1545.
7. LCI-richtlijn. Virale hemorrhagische koorts – filovirussen. Accessed January 31, 2025. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/virale-hemorrhagische-koorts-filovirussen>
8. WHO. Marburg Virus Disease. 20 January 2025. Accessed February 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>
9. Cross RW, Bornholdt ZA, Prasad AN, et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. *Nat Commun*. 2021;12:1891.
10. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017;7:43395.
11. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5.
12. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola Virus Disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-303.
13. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, et al. First newborn baby to receive experimental therapies survives Ebola Virus Disease. *J Infect Dis*. 2017;215(2):171-4.
14. WHO. MBP091 Update. 10 March 2023. Accessed November 21, 2024. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/taranyhuis_session-4_mappbio_marvac-consultation_10-march-2023.pdf?sfvrsn=c987d645_3
15. Hamer MJ, Houser KV, Hofstetter AR, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the chimpanzee adenovirus type 3-vectored Marburg virus (cAd3-Marburg) vaccine in healthy adults in the USA: a first-in-human, phase 1, open-label, dose-escalation trial. *Lancet*. 2023;28;401(10373):294-302.