

Ebolavirus i et historisk perspektiv

Linda Løhde Sørensen^{1,2} Henrik Permin³ & Thea Kølsen Fischer¹

STATUSARTIKEL

1) Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi, Statens Serum Institut
2) Panum Institut, Københavns Universitet
3) Lungemedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V04150334

Filoviridae tilhører ordenen *Mononegavirales* af kapselbærende ikkesegmenteret, enkeltstretet, negativt ladet RNA-vira og inkluderer *Marburgvirus* og *Ebolavirus* (EBOV). Sekventering af genomet har muliggjort underinddeling i fem distinkte subtyper: Sudan (EBOV-S), Zaire (EBOV-Z), Bundibugyo (EBOV-B), Reston (EBOV-R) og Côte d'Ivoire (EBOV-Iv). EBOV-S og -Z er forekommet sporadisk i Centralafrika siden 1976, men i Vestafrika konstateredes EBOV-Z for første gang i 2014. EBOV-B er konstateret under en enkeltstående epidemi i Uganda i 2007. Der er tillige konstateret udbrud af EBOV-R blandt abearter fra Filippinerne og af EBOV-Iv blandt abearter i Vestafrika samt et nonfatalt humant tilfælde. Inkubationstiden for EBOV er 2-21 dage, og de kliniske manifestationer er febrilia, myalgi, diarré, abdominalsmerter og hæmoragi, oftest terminalt i forløbet. Virustransmission kan ske ved kontakt med kropsvæsker: spyt, opkast, blod, sæd og modermælk. Virusreservoir er aldrig blevet afdækket, men EBOV-specifik immunglobulin er påvist i serum fra tre typer af frugtflagermus (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* og *Myonycteris torquata*) [1]. Det er imidlertid en anden art (*Mops condylurus*), som antages at være årsag til epidemien i Vestafrika [2]. Omfattende skovrydninger til bl.a. kaffeplantager har ødelagt flagermusens naturlige habitat, hvorfor koncentrationen er steget i urbaniserede områder, og dermed er risikoen for zoonotisk infektion, f.eks. ved indtag af inficeret føde, også steget. Hyppigheden af EBOV-epidemier har gennem årene været tiltagende, og siden 2000 har Centralafrika været ramt af årlige udbrud. I det følgende beskrives fem af de største EBOV-epidemier, der forekom før den igangværende i Vestafrika, med det formål at identificere de faktorer, der har været medvirkende til at skabe historiens største EBOV-epidemi.



Mikroskopifoto af *Ebolavirus*.

FAKTABOKS

- ▶ *Ebolavirus* kan underinddeles i fem distinkte subtyper, hvoraf fire er patogener hos mennesker: EBOV-S, EBOV-Z, EBOV-Iv, EBOV-B.
- ▶ Ebolaepidemier er forekommet i Centralafrika siden 1976, men virusreservoir er aldrig blevet afdækket.
- ▶ Karakteristisk for ebolaepidemier er fejldiagnostisering, nosokomial infektion og virustransmission i forbindelse med begravelsesritualer.
- ▶ I 2014 konstateredes den første ebolaepidemi i Vestafrika.
- ▶ Tidligere epidemier havde hovedsageligt været lokaliseret til geografisk isolerede områder, men i 2014 introduceredes virus til tætbefolkede millionbyer.
- ▶ Epidemien er historiens hidtil største med 26.101 mulige, formodede og bekræftede tilfælde i epicentrene Guinea, Liberia og Sierra Leone.

RESULTATER

Sudan, juni-november 1976

Sidst i juni 1976 konstateredes et tilfælde af hæmorrhagisk feber i byen Nzara, der har ca. 20.000 indbyggere og ligger i et regnskovsområde nær grænsen til Den Demokratiske Republik Congo. Ifølge epidemiologiske undersøgelser blev indekspersonen indlagt på Nzara Hospital pga. febrilia, hoved- og brystmerter samt blødning fra næse og mund. I den følgende uge blev en af patientens kollegaer fra byens bomuldsfabrik indlagt med lignende symptomer. Smitten spredtes til patienternes pårørende og herfra til Maridi, en mindre by østpå. Maridi Hospital havde 230 ansatte og regionalfunktion som uddannelsesinstitution. Hospitalets størrelse og manglende isolationsenheder gjorde stedet til epicenter for EBOV-transmission. I november isoleredes EBOV i prøver fra to akutsyge patienter i Maridi på Microbiological Research Establishment i England. Trods grundige undersøgelser var man, ud over arbejdspladsen, ikke i stand til at identificere fælles risikofaktorer for patienterne i Nzara [3]. I alt inficeredes 284 personer med EBOV-S, af dem døde 151 (*case fatality rate* (CFR): 53%) [4].

Den Demokratiske Republik Congo, september-oktober 1976

Sidst i september 1976 konstateredes et udbrud af hæ-

moragisk feber på Yambuku Missions Hospital (YMH) i et regnskovs område med ca. 275.000 indbyggere. Indekspersonen henvendte sig på YMH den 26. august med kliniske symptomer, der var forenelige med malaria, og blev behandlet herfor med chloroquininjektion. Patientens tilstand forbedredes umiddelbart, men siden opstod der febrilia og hæmoragi.

Yderligere ni personer blev indlagt i de følgende uger, alle var blevet behandlet på YMH for anden sygdom. EBOV-smitten spredtes til 13 af hospitalets 17 ansatte, hvoraf 11 døde. Den højeste incidens forekom blandt kvinder i alderen 15-29 år og var relateret til behandling på en prænatal klinik, hvor de fik injektioner. Man fandt, at personalet på YMH anvendte de samme fem kanyler pr. arbejdsdag.

Nålene blev rensset i varmt vand, men ikke desinficeret [5]. Under epidemien blev i alt 318 personer inficeret med EBOV-Z, og 280 døde (CFR: 88%) [4]. Man antog, at virus havde spredt sig fra Sudan, men gensekventering har siden fastlagt, at der var tale om distinkte subtyper.

Den Demokratiske Republik Congo, april-juni 1995

Sidst i april 1995 blev myndighederne i hovedstaden Kinshasa underrettet om et udbrud af hæmoragisk feber i byen Kikwit, et område med 200.000 indbyggere ved Kwiluflodens bred. Udbruddet havde epicenter på Kikwit General Hospital (KGH), men allerede i begyndelsen af april konstateredes et udbrud, som blev antaget for at være dysenteri, blandt patienter på det mindre Kikwit II Maternity Hospital (KMH). Epidemiologisk kunne det formodede indekstilfælde dateres tilbage til januar, og man fandt, at virus blev introduceret til KGH den 10. april i forbindelse med en eksplorativ laparotomi hos en tekniker fra KMH. Postoperativt fik patienten abdominalgener, hvorfor der blev udført endnu en laparoskopi, som afslørede diffuse blødninger. Efter patientens død opstod der lignende symptomer blandt personalet på operationsafsnittet, og blodprøver fra dem blev testet positive for EBOV-Z [6]. I alt inficeredes 315 personer, hvoraf 254 døde (CFR: 81%) [4].

Uganda, august-januar 2000-2001

I begyndelsen af oktober 2000 blev myndighederne i Kampala underrettet om en betydelig stigning i dødelighed blandt patienter med hæmoragisk feber på St. Marys Hospital (SMH) i Guludistrikt, et savanneområde med ca. 400.000 indbyggere. Ved epidemiologiske undersøgelser fandt man, at indekstilfældet kunne dateres tilbage til august [7, 8], og at smitten spredtes til Masindidistriktet, da en patient fra SMH rejste hjem og smittede sin ægtefælle, datter og barnebarn, som døde [9]. Patientprøver, heriblandt prøver fra personalet på SMH, blev fundet positive for EBOV-S [8]. Epidemien

var den største registreret før udbruddet i Vestafrika i 2014. I alt inficeredes 425 personer, hvoraf 224 døde (CFR: 53%) [4].

Uganda, august-februar 2007-2008

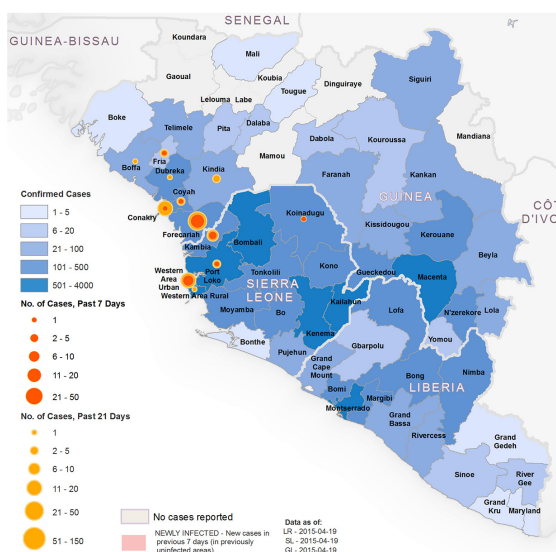
Sidst i november 2007 erklærede myndighederne i Kampala, at landet var ramt af en EBOV-epidemi med epicenter i Bundibugyodistriktet, et område dækket af bjerge og vildtjagtreservat med ca. 250.000 indbyggere. Indekspersonen blev indlagt først i august pga. febrilia og asteni. Patienten var gravid og havde en normal fødsel, hvorefter hun fik diarré og respirationsbesvær og døde efter fire dages indlæggelse. Hun selv, hendes barn, mor, søster og to niecer indgik i en gruppe på ni patienter, hvoraf seks døde. Først den 29. november fandt man prøver, der var forbundet med hæmoragisk feber og var positive for EBOV-B [10]. I alt blev der inficeret 149 personer, hvoraf 37 døde (CFR: 25%). CFR for EBOV-B er den lavest registrerede under en større epidemi [4].

Vestafrika, december 2013-?

Den 10. marts 2014 advarede sundhedsmyndighederne i Guinea om en epidemi, der var karakteriseret ved febrilia, diarré og opkastning og havde epicenter i Guékédoudistriktet i Guinée Forestière (Forested Guinea), et område, der grænser op til Liberia og Sierra Leone. Ifølge tidlige epidemiologiske undersøgelser var indekspersonen et toårigt barn, der kom fra Guékédou og døde den 6. december 2013 som følge af sygdom med febrilia, opkastning og sortfarvet afføring [11, 12]. Barnet blev angiveligt smittet under leg i et hult træ, der var beboet af flagermus [2]. Barnets søster, mor og bedstemor døde siden af lignende symptomer. I februar 2014 spredtes smitten til Macentadistriktet, da en sygeplejerske fra Guékédou Hospital blev indlagt på Macenta Hospital pga. febrilia, opkastning og diarré. Den tilsynsførende læge fik efter kontakt med patienten lignende symptomer og døde. Den afdøde læge blev begravet i Kissidougoudistriktet, hvorefter der opstod symptomer blandt de pårørende i kølvandet på begravelsen. Sidst i marts fandtes 15 prøver fra patienter i Guékédou og Macenta at være positive for EBOV-Z [12]. På daværende tidspunkt havde smitten spredt sig til hovedstaden Conakry med en population > 2 mio. Smitten spredtes, da en forretningsmand under et ophold i Dabola (Centralguinea) var i kontakt med en person fra Guékédou. Forretningsmanden var syg ved sin ankomst til Conakry, hvor han døde den 18. marts. Den afdødes fire søskende, der var bosat i Conakry, indgik siden i en gruppe af otte nye patienter. De øvrige fire havde deltaget i mandens begravelse. Den 23 marts erklærede WHO, at Vestafrika var ramt af en EBOV-epidemi [12]. På omtrent samme tidspunkt konstateredes de første EBOV-tilfælde i Lofadistriktet i Liberia 24


FIGUR 1

Status over bekræftede tilfælde af ebolavirus-smitte i Vestafrika den 22. april 2015 [16]. De lyseblå og blå områder angiver antallet af bekræftede tilfælde fordelt pr. distrikt, mens størrelsen af orange og gule cirkler angiver antallet af tilfælde i distrikterne i hhv. ugen op til og de seneste tre uger før den 22. april. I de hvide områder er der ikke rapporteret noget tilfælde.



km fra udbruddets epicenter i Guinea. Smitten spredtes, da en kvinde rejste fra Guékédou til byen Foya i Liberia, hvor hun blev testet positiv for EBOV-Z. Kvindens søster rejste herefter til hovedstaden Monrovia, der har en population på > 1 mio., og derfra videre til Margbidistriktet, hvor også hun blev testet positiv og døde i april [12, 13]. I maj konstateredes det første tilfælde i Sierra Leone, da en ung kvinde blev indlagt på Kanema Government Hospital pga. en spontan abort. Kvinden fik hæmoragi og blev siden fundet positiv for EBOV-Z [14, 15]. Ved epidemiologiske undersøgelser fandt man, at smitekilden var en traditionel behandler, der boede i Kanemadistriktet og var blevet opsøgt af patienter fra Guinea. Behandleren selv smittedes og døde formodentligt af EBOV. Hundredevis af mennesker deltog i begravelsen, som indebar fysisk kontakt med den afdøde. Undersøgelser foretaget af lokale sundhedsmyndigheder anslag, at 365 senere dødsfald kunne henføres til begravelsen. Smitten spredtes siden til hovedstaden Freetown i Western Area.

DISKUSSION

Fra den 6. december 2013 til den 22. april 2015 var der i alt (inkl. relativt få tilfælde i Nigeria, Mali, Senegal, Spanien, England og USA) konstateret 26.079 mulige, formodede og bekræftede tilfælde, heraf 10.823 fatale (CFR: 41,5%). Af de bekræftede tilfælde i Guinea, Liberia og Sierra Leone (Figur 1) fandt 865 sted hos sundhedsarbejdere [16] (Tabel 1). Epidemien er den hidtil største, men adskiller sig i øvrigt ikke fra tidligere epidemier på centrale parametre som kliniske symptomer, forløb og transmissionskæder. Gennemgående for epidemierne er en forudgående fejldiagnosticering pga.

uspecifikke debutsymptomer, som er forenelige med symptomerne ved flere endemiske sygdomme som malaria og dysenteri. Sen diagnose samt sen indgriben fra myndigheder og det internationale samfund har betydet, at smitten har kunnet sprede sig ukontrolleret på tværs af distrikter og landegrænser, hvor de pågældende landes resurssvage sundhedssystemer kan have haft en forstærkende effekt på EBOV-transmissionen. Det høje antal af nosokomielle infektioner, der er karakteristisk for EBOV-epidemier, kan bl.a. tilskrives hospitalernes dårlige sanitære forhold, manglende beskyttelsesudstyr samt manglende kapacitet til oprettelse af isolationsafdelinger og diagnostiske laboratorier. Intrafamilier spredning ses oftest i relation til patientpleje i hjemmet og begravelsesritualer. Men hvor tidligere epidemier har været lokaliseret til geografisk isolerede områder, er EBOV for første gang konstateret i flere tætbefolkede millionbyer, hvor virus transmission har gunstige forhold pga. overbefolkning og stor befolkningsmobilitet. Virusudspredningens omfang peger på en større bevægelighed, dels mellem landsbyer og hovedstæder, og dels mellem lande. I bekæmpelsen af EBOV-transmissionen er der derfor et akut behov for at afdække virusreservoir og den menneskelige adfærd, der udløser epidemierne.

KONKLUSION

Fejldiagnosticering kombineret med resurssvage sundhedssystemer og traditionel begravelsespraksis har gennem tiden været hovedårsagen til nosokomial og intrafamilier EBOV-transmission. Hertil kommer, at epidemien i Vestafrika har ramt et geografisk område med stor befolkningsmobilitet, som har medført spredning til hovedstæder. Disse faktorer kombineret med sen international respons har utvivlsomt været medvirkende til at skabe verdens største EBOV-epidemi. Antallet af EBOV-infektioner er nu faldende. I Liberia og Sierra Leone er man i samarbejde med WHO påbegyndt implementering af behandlingscentre, der er placeret strategisk, så der sikres geografisk dækning. Forhåbentlig vil de nyetablerede behandlingscentre føre til mind-


TABEL 1

Antal tilfælde af ebolavirus-smitte i perioden fra 6. december 2013 til 22. april 2015 [16].

Land	Mulige, formodede og bekræftede	Bekræftede blandt ansatte i sundhedssektoren	Fatale
Guinea	3.565	187	2.358
Liberia	10.212	375	4.573
Sierra Leone	12.267	303	3.877
Total	26.044	865	10.808

sket EBOV-transmission og give adgang til hurtig diagnosticering [16]. Der er endnu ikke udviklet en vaccine mod EBOV, men flere testes p.t. som følge af udbruddet i Vestafrika.

SUMMARY

Linda Løhde Sørensen, Henrik Permin & Thea Kølsen Fischer:

A historical perspective of Ebola virus

Ugeskr Læger 2015;177:Vo4150334

The 2014 Ebola fever outbreak was the first of its kind in West Africa. This epidemic, affecting multiple countries, by far exceeded any previous outbreak in case counts and geographical spread. But Ebola viruses are not new to Africa, as they have occurred in epidemic proportion in the central part of the continent since 1976. The objective of this article is to compare previous outbreaks with the ongoing epidemic in an effort to identify some of the factors which have contributed to the size and scope of the existing outbreak.

KORRESPONDANCE: Linda Sørensen.

E-mail: lindaloejde@gmail.com

ANTAGET: 17. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2001;377:849-62.
2. Vogel G. Bat-filled tree might have been ground zero for the Ebola epidemic. *Science* 2015;347:142-3.
3. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ* 1978;56:247-70.
4. WHO. Ebola virus disease. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/ (20. maj 2015).
5. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. *Bull World Health Organ* 1978;56:271-93.
6. Kahn AS, Tshioko FK, Heymann DL et al. The reemergence of Ebola haemorrhagic fever, Democratic Republic of Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179(suppl 1):S76-S86.
7. CDC. Outbreak of Ebola Hemorrhagic Fever – Uganda, August 2000–January 2001. *MMWR Weekly* 2001;50:73-7.
8. Francesconi P, Yoti PFZ, Declich S et al. Ebola Hemorrhagic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1430-7.
9. Borchert M, Mutyaba I, van Kerkhove MD et al. Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda: outbreak description and lessons learned. *BMC Infect Dis* 2011;11:357.
10. Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1087-92.
11. Baize S, Pannetier E, Ostereich L et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2014;371:1418-25.
12. Gatherer D. The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *J Gen Virol* 2014;95:1619-24.
13. UNICEF. UNICEF-Liberia. www.unicef.org/appeals/files/UNICEF_Liberia_SitRep15_Ebola_Virus_Disease_14APR2014.pdf (20. maj 2015).
14. Vogel G. Genomes reveal start of Ebola outbreak. *Science* 2014;345:989-90.
15. WHO. Sierra Leone: a traditional healer and a funeral. www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-6-months/sierra-leone/en/ (20. maj 2015).
16. WHO. Ebola situation report – April 22, 2015. (<http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-22-april-2015-0>) (20. maj 2015).