

Nye lovende behandlinger mod ebola er på vej

Sanne Jespersen^{1*}, Cecilie Norup Thomsen^{1*}, Christian Wejse^{1,2} & Merete Storgaard¹

Verden har netop været vidne til den hidtil største ebolaepidemi med mere end 28.000 smittede og 11.000 dødsfald, primært i Guinea, Sierra Leone og Liberia [1]. I august 2014, ni måneder inde i epidemien, erklærede WHO, at den udgjorde en folkesundhedsmæssig krisesituation af international betydning. Det var påkrævet med en koordineret international indsats for at begrænse smittespredning, og epidemien kaldte på et paradigmeskift i tilgangen til afprøvning af ny medicin, vacciner og brug af eksperimentel medicin uden for kliniske forsøg.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over såvel den etablerede som den eksperimentelle behandling af ebolavirus sygdom (EVS).

PATOGENESE

Patogenesen for EVS er kompleks og endnu ikke fuldt belyst. Ebolavirus (EBOV) er et enkeltstretet RNA-virus, som overføres via vævsvæsker [2]. Der er beskrevet fem undertyper af EBOV: Zaire (ZEBOV), Sudan, Reston, Tai Forest og Bundibugyo. Den igangværende epidemi er forårsaget af et virus med 97-98% homologi med ZEBOV, der er den undertype, der medfører den højeste mortalitet [3]. EBOV er i stand til at inficere næsten alle celletyper via glykoprotein (GP) på virus' overflade [4]. GP er samtidig det vigtigste antigen for udvikling af immunitet mod EBOV. Infektion af dendritceller, makrofager og parenkymceller medfører cytolyse. Samtidig dæmpes det innate immunrespons i

disse celler med uhæmmet virusreplikation til følge [5].

Virusreplikation inducerer massiv produktion af vævsskadende stoffer som proinflammatoriske cytokiner, tumornekrosefaktor-alfa og nitrogenoxid [6]. Frigivelsen af disse stoffer fører til vaskulær lækage, koagulopati og apoptose af lymfocytter [5]. Organdysfunktion i slutstadiet af EVS omfatter ofte centralnervesystemet, nyrerne, leveren og gastrointestinkanalen og skyldes såvel en direkte skade på det inficerede væv som hypoperfusion.

KLINISK BILLEDE

Efter en inkubationstid på 2-21 dage (normalt 7-10 dage) opstår der symptomer som beskrevet i **Tabel 1** [3, 7]. Trods vanskelige arbejdsbetingelser ved undersøgelse af patienter med ebola, mangel på ressourcer og træghed med hensyn til deling af data har kliniske opgørelser fra Vestafrika udbygget vores begrænsede viden om EVS' kliniske præsentation. Publicerede data fra Vestafrika viser, at der kun ses hæmorrhagiske symptomer hos 5%, og at feber ikke er et obligat fund [8-10].

STØTTENDE BEHANDLING OG BRUG AF

VÆSKETERAPI

Manglen på en specifik, effektiv behandling har hidtil gjort understøttende terapi til grundstenen i behandlingen af EVS. Den har dog oftest været begrænset til oral rehydrering, ernæring, empirisk bredspektret peroralt

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) GloHAU, Center for Global Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
2015;177:V07150629

WEB-TV

UGESKRIFTET.DK/
SE OG LYT



FAKTABOKS

- ▶ I 2014 konstateredes den første ebolaepidemi i Vestafrika.
- ▶ Epidemien har kostet mere end 11.000 mennesker livet.
- ▶ I de gennemførte kliniske studier af antivirale midler har man ikke påvist effekt.
- ▶ Producerede monoklonale antistoffer samt rekonvalescentblodprodukter har været anvendt som behandling med eksperimentel medicin uden for kliniske forsøg.
- ▶ Et stort fase 3-vaccinationsstudie i Guinea har nu vist 100% effektivitet.
- ▶ Behandlingen er fortsat symptomatisk og understøttende med rehydrering som det centrale element.

TABEL 1

Klinisk forløb ved ebolavirus sygdom

Sygdomsfase	Tidsforløb for symptomer, dag	Symptomer og fund
1. Tidligt - febrilia	0-3	Feber, <i>malaise</i> , <i>fatigue</i> , led- og muskelsmerter
2. GI	3-10	Primært: smerter i epigastiet, kvalme, opkastning, diarré Evt.: hovedpine, asteni, konjunktivitis, hikke, brystmerter, abdominalsmerter, delirium
3. Shock eller restitution	7-12	Shock: svækket bevidsthedsniveau eller koma, takykardi, anuri, takypnø Restitution: ophør af GI-symptomer, bedret oral indtag, øget energi
4. Sen-komplikationer	≥ 10	GI-blødning, sekundære infektioner, meningoencefalitis

GI = gastrointestinal



Liv på gaden i Freetown, Sierra Leone.

givet antibiotika og malariabehandling samt symptomatisk lindring af kvalme, smerter og uro. Aggressiv væsketerapi kan teoretisk forventes at bedre prognosen i både den gastrointestinale fase og shockfasen (Tabel 1). Aggressiv væsketerapi har været hindret af praktiske vanskeligheder, smitterisiko, mangel på kvalificeret personale samt ringe mulighed for både klinisk og biokemisk monitorering.

Flere end 25 patienter er under den igangværende epidemi blevet behandlet for EVS i Europa og USA, hvilket har bidraget til vores forståelse af sygdommens natur. Der har været rapporteret om stort væskebehov, gramnegativ bakteræmi, paralytisk ileus, hypokaliæmi, behov for mekanisk ventilation bl.a. på grund af lungeødem og behov for dialyse hos disse intensivt behandlede patienter [11-13]. Den høje overlevelse på omkring 80% blandt de patienter, der er blevet behandlet på højteknologiske intensivafdelinger, har givet grund til optimisme med hensyn til, om mere aggressiv brug af intravenøse væsker også vil kunne bedre overlevelsen i en lavteknologisk ramme [14]. Det forventes, at der i nær fremtid vil udkomme en række kliniske opgørelser fra Vestafrika, men de vil næppe indeholde så systematisk indsamlede data, at betydningen af timing af understøttende behandling kan belyses.

SCENEN FOR AFPRØVNING AF NYE MIDLER

Tidligere ebolaudbrud har været sporadiske og begrænsede til svært tilgængelige områder af Centralafrika, hvilket har mindsket det økonomiske og folkesundhedsmæssige incitament til at udvikle behandling. Omfanget af det igangværende vestafrikanske udbrud og frygten for en pandemi tvang WHO til at reagere og ændre strategi for afprøvning af nye medikamenter og vacciner. Processen med udvælgelse og godkendelse af eksperimentelle stoffer til afprøvning i kliniske forsøg blev der-

for accelereret. Anvendelsen af traditionelle, randomiserede, placebokontrollerede forsøg blev vurderet som uacceptabel under en epidemi med høj mortalitet, begrænsede mængder af eksperimentel behandling til rådighed samt belastede behandlingscentre, og hvor spændinger mellem lokalsamfund, regeringer og sundhedsmedarbejdere har været hyppigt forekommende. Dette etiske dilemma har man forsøgt håndteret ved flg. alternative studiedesign: 1) klyngerandomisering af behandlingscentre til forskellige behandlinger frem for randomisering på individniveau, 2) enkeltarmsstudier med behandling af alle og sammenligning med retrospektive data for ubehandlede patienter og 3) inklusion af et bestemt antal patienter pr. dag, indtil en fastsat kvote blev opbrugt, hvorefter de senere ankomne fungerede som kontrolgruppe, eventuelt i et *stepped wedge*-design, hvor et større antal patienter gradvist blev inkluderet [15].

TERAPEUTISK INTERVENTION

En række antivirale stoffer er eller har været under afprøvning under den igangværende epidemi [16].

I gruppen af kendte antivirale lægemidler har favipiravir (Toyama, Chemicals, Japan) og brincidofovir (Chimerix, NC, USA) vist in vitro-aktivitet over for EBOV. Begge hæmmer viral RNA-polymerase. Favipiravir er under klinisk afprøvning i et fase 2-studie. I en foreløbig opgørelse efter behandling af 80 patienter uden kontrolgruppe har man ikke sikkert kunnet påvise en klinisk effekt [17]. Der har været indledt et klinisk studie med brincidofovir, men i januar 2015 blev studiet stoppet af producenten pga. for langsom inklusion af patienter, da epidemien i Liberia var hastigt aftagende [18].

I marts 2015 blev der i Sierra Leone indledt klinisk afprøvning af et nyt antiviralt middel, TKM-ebola (Tekmira, Canada) [19]. TKM-ebola består af små syntetiske stykker RNA, som interfererer med EBOV-genom og derved hæmmer replikation. Studiet var designet til hurtig afgørelse af, om stoffet var effektivt og sikkert nok til videre afprøvning. Det blev stoppet den 19. juni 2015, da man ud fra de første resultater kunne se, at man ved fortsat inklusion ikke ville kunne påvise en terapeutisk effekt.

Der er flere nye antivirale stoffer mod EBOV i pipelinen [16, 20]; bl.a. AVI-7537 (Sarepta therapeutics, MA, USA) og BCX4430 (BioCryst, NC, USA). Hertil kommer enkelte andre lægemidler, der allerede er kendt i forbindelse med anden terapi (amiodaron, atorvastatin, amodiaquin og interferon) [16].

Zmapp (Mapp Biopharmaceuticals, CA, USA) er en eksperimentel behandling bestående af tre humaniserede monoklonale antistoffer rettet mod ebola-GP [21]. Det har været givet som led i behandling med eksperimentel medicin uden for kliniske forsøg i USA og

Europa. Den kliniske afprøvning har været hæmmet af et meget begrænset lager og tekniske vanskeligheder ved at øge produktionshastigheden, men et klinisk studie blev dog indledt.

Et alternativ til lægemiddelterapi er rekonvalescentblod. Det har tidligere har været anvendt hos et mindre antal patienter med EVS, men antallet har været for beskedent til, at man kunne drage nogen konklusion om effekten [22].

Selvom behandling med rekonvalescentblod i princippet er mulig at udbrede i større skala, giver det store praktiske udfordringer pga. krav til sikkerhed, især i lande med ressourcetsvage og overbelastede sundhedsvæsen. Samlet set har der indtil nu ikke været et afgørende gennembrud i behandlingen af EVS. Alle de omtalte behandlinger er testede ved EVS og ikke som præ- eller postekspositionsbehandling, hvilket ville kunne bidrage til at begrænse omfanget af en epidemi.

VACCINATION

Ved prækliniske studier af ebolavaccinekandidater i aber har man fundet flere lovende vaccineplatforme. Der er på nuværende tidspunkt mere end 15 vaccinekandidater.

Under den igangværende epidemi blev der for første gang nogensinde dannet et internationalt konsortium til samarbejde om accelererede multicenterstudier af to prioriterede EBOV-vaccinekandidater: ChAd3-ZEBOV (udviklet af GlaxoSmithKline i samarbejde med US National Institute of Allergy and Infectious Diseases) og rVSV-ZEBOV (fra NewLink Genetics, udviklet af forskere fra Public Health Agency of Canada) [23, 24]. Begge vacciner er rettet mod GP på ZEBOV.

ChAd3-ZEBOV er baseret på et nonreplicerende chimpanseadenovirus. rVSV-ZEBOV er baseret på vesikulær stomatitisvirus, som normalt kun er patogen for hovdyr. De indledende studier har vist acceptable bivirkningsprofiler, og man har bekræftet immunitet [25, 26]. Under fase 1-studier på et site i Schweiz fandt man dog selvlimiterende arthritis hos 22% (11/51) af deltagerne efter vaccination med rVSV-ZEBOV [25].

Flere store vaccineforsøg (fase 2 og 3) med forskellige design og målgrupper har været i gang i Vestafrika.

I Liberia testedes de to vaccinekandidater ChAd3-ZEBOV og rVSV-ZEBOV i et randomiseret studie med en placeboarm. I Sierra Leone testedes rVSV-ZEBOV i et stepped *wedge-design* [27].

De foreløbige resultater fra et fase 3-studie med rVSV-ZEBOV (udviklet af MSD) i Guinea er yderst lovende. Her vaccineredes 7.561 kontakter til indekscasesne med EVS og kontakter til kontakter i et ringvaccinationsdesign. Mens en gruppe på 4.123 personer blev vaccineret straks, blev en anden gruppe på 3.528 personer vaccineret efter tre uger [28]. I en planlagt interim-analyse fandt man, at vaccinen var sikker og gav 100%

beskyttelse mod EVS. Der var således ingen tilfælde af EVS i gruppen, der blev vaccineret straks, mod 16 tilfælde i gruppen, der blev vaccineret efter tre uger [29].

Et andet lovende princip er primærboosting af adenovirusvaccine med modificeret vaccinia Ankara (MVA). Den danskudviklede MVA-BN filo-vaccine (Bavarian Nordic) indeholder glykoprotein fra tre virus; nemlig ZEBOV, Ebola Sudan-virus og Marburg-virus. Det testes i et fase 1-studie sammen med en Ad26-ZEBOV-vaccine fra Johnson & Johnson og gives to måneder efter den primære vaccine [30].

Der afventes stadig resultater fra adskillige studier, men disse afvikles i et kapløb med tiden, idet epidemien er ved rinde ud – for denne gang. Studierne vil dog under alle omstændigheder bidrage med essentiel viden om sikkerhed, immunogenicitet og varighed af det opnåede immunologiske respons. Studier som disse frembyder en række praktiske problemer, og gennemførelsen af dem er derfor en stor logistisk bedrift. Samtidig er princippet i at levere en helt ny vaccineform ved hjælp af rekombinante *delivery-virus* til ebola en stor teknologisk bedrift, der muligvis vil kunne udnyttes i bekæmpelsen af andre sygdomme.

KONKLUSION

Verdens hidtil største ebolaepidemi nærmer sig forhåbentlig nu sin afslutning. Den igangværende epidemi blev inddæmmet ved brug af epidemiologiske interventioner (isolation, kontaktopsporing, ændrede begravelsesritualer med videre). Der har endnu ikke været et afgørende gennembrud, hvad angår specifik behandling, men der er høstet en række værdifulde erfaringer inklusive opdagelsen af potentialet ved intensiv understøttende behandling. Nye præparater er under udvikling, men en del af de kliniske forsøg er desværre igangsat så sent, at man har haft vanskeligheder med at inkludere et tilstrækkeligt antal deltagere. Sikre konklusioner om disse præparaters effekt kan derfor blive vanskelige at drage. Dog har foreløbige resultater fra et stort fase 3-vaccinationsstudie med personer, der var eksponerede for EVS i Guinea, vist 100% effektivitet og giver håb for fremtiden. Mange erfaringer er opnået med hensyn til behovet for et paradigmeskift med accelereret afprøvning af medicin og vacciner under en igangværende epidemi, så verden står bedre beredt ved fremtidige store epidemier med nye eller genopståede infektioner.

KORRESPONDANCE: Sanne Jespersen.

E-mail: sanne.jespersen@clin.au.dk *) Delt førsteforfatterskab

ANTAGET: 23. november 2015

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

LITTERATUR

1. WHO. Ebola Situation Report – 1 July 2015. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-1-july-2015> (7. jul 2015).
2. Rewar S, Mirdha D. Transmission of Ebola virus disease: an overview. *Ann Global Health* 2014;80:444-51.

3. WHO. Ebola virus disease fact sheet 2015. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en (20. sep 2015).
4. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N et al. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death Differentiat* 2015;22:1250-9.
5. Fletcher TE, Fowler RA, Beeching NJ. Understanding organ dysfunction in Ebola virus disease. *Intens Care Med* 2014;40:1936-9.
6. Martines RB, Ng DL, Greer PW et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol* 2015;235:153-74.
7. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK et al. Ebola virus disease in West Africa – clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014;371:2054-7.
8. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015;372:40-7.
9. Dallatomasina S, Crestani R, Sylvester Squire J et al. Ebola outbreak in rural West Africa: epidemiology, clinical features and outcomes. *Trop Med Int Health* 2015;20:448-54.
10. Lado M, Walker NF, Baker P et al. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1024-33.
11. Wolf T, Kann G, Becker S et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet* 2015;385:1428-35.
12. Connor MJ, Jr., Kraft C, Mehta AK et al. Successful delivery of RRT in Ebola virus disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:31-7.
13. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 2014;371:2394-401.
14. Perner A, Fowler RA, Bellomo R et al. Ebola care and research protocols. *Intens Care Med* 2015;41:111-4.
15. WHO. Ethical issues related to study design for trials on therapeutics for Ebola Virus Disease 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137509/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.2_eng.pdf (7. jul 2015).
16. WHO. Potential Ebola therapies and vaccines 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137590/1/WHO_EVD_HIS_EMP_14.1_eng.pdf?ua=1 (30. jul 2015).
17. Médecins sans Frontières. Preliminary results of the JIKI clinical trial to test the efficacy of favipiravir in reducing mortality in individuals infected by Ebola virus in Guinea 2015. www.msf.org/article/preliminary-results-jiki-clinical-trial-test-efficacy-favipiravir-reducing-mortality (30. jul 2015).
18. Gulland A. Ebola drug trial is terminated after fall in number of new cases. *BMJ* 2015;350:h664.
19. University of Oxford. Ebola trial completed 2015. www.ox.ac.uk/news/2015-06-19-ebola-treatment-trial-completed# (30. jul 2015).
20. Tully CM, Lambe T, Gilbert SC et al. Emergency Ebola response: a new approach to the rapid design and development of vaccines against emerging diseases. *Lancet Infect Dis* 2015;15:356-9.
21. McCarthy M. US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ* 2014;349:g5488.
22. 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.
23. University of Oxford. Oxford to lead Ebola vaccine trial 2014. www.ox.ac.uk/news/2014-08-28-oxford-lead-ebola-vaccine-trial (30. jul 2015).
24. Health Nlo. NIH begins early human clinical trial of VSV Ebola vaccine 2014. www.nih.gov/news/health/oct2014/niaid-22.htm (30. jul 2015).
25. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe – preliminary report. *N Engl J Med* 1. apr 2015 (epub ahead of print).
26. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA et al. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine – preliminary report. *N Engl J Med* 26. nov 2014 (epub ahead of print).
27. CDC. Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE) 2015. www.cdc.gov/vhf/ebola/strive/index.html (30. jul 2015).
28. WHO. Q&A on trial of Ebola Virus Disease vaccine in Guinea 2015. www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015-0415_EN_GuineaQA-RingVaxTrial.pdf (30. jul 2015).
29. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 2015;386:857-66.
30. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med* 2014;20:1126-9.

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 ikkeselementeret, 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: sput, opkast, blod, sæd og moder-

FAKTABOKS

- ▶ *Ebolavirus* kan underinddeles i fem distinkte subtyper, hvoraf fire er patogene 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.