

Ebola

Ebola

Tadeja Kotar

Klinika za infekcijske
bolezni in vročinska
stanja, UKCL

Korespondenca/ Correspondence:

Tadeja Kotar,
e: tadeja.kotar@ukclj.si

Ključne besede:

infektologija; tropska
medicina; epidemiologija;
ebola; Zahodna Afrika

Key words:

infectious
diseases;tropical
medicine;epidemiology;
ebola; West Africa

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 814–8

Prispelo: 6. nov. 2014,
Sprejeto: 26. nov. 2014

Izvleček

Sedanji izbruh virusne bolezni Ebola v zahodni Afriki je od leta 1976, ko so virus Ebola odkrili, po številu in geografsko najbolj obsežen. Poleg naraščanja števila okuženih ljudi v Zahodni Afriki je prišlo do okužbe tudi v Evropi in ZDA. Pri vseh treh primerih v zahodnem svetu so se okužili zdravstveni delavci, ki so skrbeli za okužene z virusom Ebola v dobro opremljenih bolnišnicah v razvitem svetu, kar je še posebej zaskrbljujoče. Bolezen je dobila mednarodne razsežnosti, zato moramo biti ustrezno počešeni in pripravljene tudi v Sloveniji.

Abstract

The ongoing outbreak of Ebola virus disease is by far the largest in the history of Ebola virus since its initial description in 1976. Apart from a dramatic increase in detected cases in the current outbreak of Ebola virus disease in West Africa, there were also infections in Europe and the USA. All three infections in the western world were in health workers taking care of ill patients brought from West Africa. According to The World Health Organization, Ebola virus disease constitutes a public health emergency of international proportions, therefore we must also be vigilant and prepared in Slovenia.

Uvod

Bolezen, ki jo povzročajo virusi Ebole, poznamo pod imenom hemoragična mrzlica ebola. Danes ne govorimo več o eboli kot hemoragični mrzlici, temveč kot o virusni bolezni ebola (EVB), ker so krvavitve dokaj redek pojav. To opažamo tudi v sedanjem izbruhu. Krvavitve se ne pojavljajo niti pri vseh tistih, ki umrejo.

Virusi Ebole sodijo v družino Filoviridae. Pri ljudeh bolezen povzročajo štiri vrste virusov Ebola: Ebola-Zaire, Ebola-Sudan, Ebola-Bundibugyo in Ebola-Tai forest (dokazan samo en primer obolelega z EVB na Slonokoščeni obali). Peta vrsta virusa, Ebola-Reston, povzroča bolezen samo pri primatih na Filipinih.¹⁻³

Za filoviruse je značilno, da so dokaj stabilni pri sobni temperaturi, pri temperaturah nad 60 °C pa v 30 minutah izgubijo kužnost. Inaktivirajo jih tudi visoki odmerki žarkov UV in gama, lipidna topila, formaldehid ter

komercialno dostopna dezinfekcijska sredstva na osnovi hipoklorita in fenola.^{1,2}

Epidemiološke značilnosti

EVB je zoonoza. Živalski rezervoar v naravi so najverjetneje netopirji, okužijo pa se lahko ljudje in nekateri drugi primati (opice, gorile, šimpanzi idr.). Povsod po centralni in zahodni Afriki je dokazano, da so netopirji okuženi z virusi Ebola – vendar ne zbolijo. Zbolijo ljudje in človeku podobne opice.^{1,2} V osrednji Afriki se, pred epidemijami EVB pri ljudeh, pogosto pojavijo epidemije pri človeku podobnih opicah (šimpanzih ali gorilah). Bolezen se na človeka prenese neposredno z netopirjev ali prek stika z bolnimi opicami. Prvi bolnik (t. i. indeksni primer) se ponavadi okuži s stikom z okuženimi netopirji ali opicami, potem pa se bolezen zač-

ne prenašati med ljudmi z neposrednimi stiki z bolniki ali ob pogrebnih obredih.^{1,2,4-6}

Bolezen se prenaša s tesnim stikom z bolnikovo krvjo, njegovimi izločki (urin, blato, izbruhanina, slina, semenska tekočina idr.) oz. predmeti, ki so okuženi s krvjo oz. bolnikovimi izločki. Dokler ni znakov bolezni, bolnik ni kužen. Kužen postane šele, ko zbolli.^{1,2} V medijih in strokovni literaturi je veliko ugibanj in strahu glede možnosti mutacij virusa, predvsem takih, ki bi mu omogočale aerogeni prenos. Zaenkrat so podatki pomirjujoči, saj se virus od njegovega odkritja leta 1976 praktično ni spremenil.

Bolezen (EVB) je dobila ime po reki Ebola v Demokratični republiki Kongo (nekdanji Zaire), kjer so jo leta 1976 prvič zaznali in opisali pri ljudeh. Kasneje je sledilo več izbruhov v osrednji in vzhodni Afriki, vendar je domačim oblastem ob mednarodni pomoči bolezen hitro uspelo zamejiti. Od leta 2000 beležimo porast števila izbruhov in števila obolelih. Skoraj vsi primeri obolelih so bili posledica okužbe z vrsto Ebola-Zaire v Republiki Kongo, Demokratični republiki Kongo in Gabonu ter okužbe z vrsto Ebola-Sudan v Ugandi in Sudanu.³

Za bolezen je bilo do sedaj značilno, da poteka v kratkotrajnih izbruhih in da ima izjemno visoko smrtnost. V največjih epidemijah dosedaj je bilo nekaj sto primerov obolelih, skupaj je bilo od leta 1976 zabeleženih okoli 2400 primerov. Pri sedanjem izbruhu EVB pa je od decembra 2013 do sredine novembra 2014 že več kot 15.000 registriranih primerov. Vseh primerov je verjetno še veliko več, številke pa iz dneva v dan naraščajo.¹ Širjenje epidemije, skoraj eno leto od začetka izbruha, še vedno ni pod nadzorom.^{1,6}

Sedanji izbruh EVB v zahodni Afriki povzroča vrsta Ebola-Zaire. Pričel se je decembra 2013 (zaznali so ga šele marca 2014) v Gvineji, na tromeji med Gvinejo, Liberijo in Sierr Leone.^{7,8} Zaradi velike mobilnosti, obstoječih prometnih povezav in trgovskih poti ter pogostih migracij prebivalstva v tem delu sveta se je bolezen hitro prenesla v sosednji državi. Bolezen se je z obolelim iz Liberije prenesla tudi v Nigerijo, ki sicer ni sosednja država, obstajajo pa dobre letalske povezave. Tam so zaznali manjši izbruh, ki

pa so ga uspešno zamejili. O enem primeru EVB so poročali tudi iz Senegala, dodatnih prenosov okužbe v tej državi pa ni bilo. V zadnjih 42 dneh novih primerov okužbe v Nigeriji in Senegal niso zaznali, zato ti dve državi ne sodita več med nevarna področja za možnost okužbe z virusom Ebola. Nigerija in Senegal sta primera uspešnega nadzora nad boleznijo. Konec oktobra so poročali o prvem primeru okužbe z virusom Ebola v Maliju, kjer trenutno sledijo kontaktom deklice iz Gvineje, ki je pripotovala v Mali in tam zaradi potrjene okužbe z virusom Ebola tudi umrla. Poleg slabe zdravstvene infrastrukture in pomanjkanja zdravniškega osebja že pred izbruhom EVB nadzor nad boleznijo še dodatno otežuje strah preprostih ljudi pred to slabo poznano boleznijo; ljudje svoje skrivajo, jih celo ugrabijo iz bolnišnice, pri tem pa se okužijo novi ljudje. Prisotno je izrazito nezaupanje v vlado in mednarodno pomoč, kar je razumljivo, saj so te države ravno dobro izšle iz državljanske vojne in pričele postavljati temelje za novo državo.

Najbolj izpostavljeni so medicinsko osebje in ljudje, ki skrbijo za obolele. Visoko tveganje predstavljajo tudi pogrebi, pri katerih umrle zaradi EVB pokopljejo na tradicionalen način, pri čemer je veliko stikov s truplom pokojnika.^{1,2,6} Izrazito težko je spreminjati miselnost in opustiti stoletne običaje, ki so temelj njihove kulture.

Patogeneza

Patogeneza je slabo raziskana predvsem zaradi kratkotrajnosti izbruhov in pomanjkljivega dostopa do laboratorijev v predelih, kjer so bili izbruhi. Dosedanji izbruhi EVB so namreč potekali v odročnih vaseh, daleč od glavnih mest in so bili s pomočjo mednarodnih organizacij, predvsem Zdravnikov brez meja, hitro zamejeni. Pričakujemo, da bo sedanji izbruh bistveno izboljšal naše razumevanje bolezni, saj so v teku številne raziskave.

Virus vstopi v človeka preko sluznic, ranic in odrgnin na koži ali z vbodom. Do večine okužb pride z neposrednim stikom z obolelim ali truplom obolelega. Zdi se, da način okužbe vpliva na potek bolezni in

smrtnost. Inkubacijska doba za okužbo z vrsto Ebola-Zaire preko igel je 6,3 dni v primerjavi z 9,5 dni za okužbo preko tesnega stika.³

Virus se z mesta okužbe razširi v področne bezgavke, jetra in vranico. Osrednjo vlogo pri širitvi okužbe po telesu igrajo okuženi makrofagi, monociti in dendritične celice. Čeprav virus ne okuži limfocitov, pa povzroči njihov hiter propad preko apoptoze. Prisoten je nenormalen odziv makrofagov in dendritičnih celic na virusno okužbo, sproščanje velikih količin vnetnih citokinov, slab celični odziv. Virusi zavirajo nastajanje in delovanje interferona. Za bolezen je značilna poškodba žil, ki povzroča povečano prepustnost žilja in mikrotromboze. Prisotna je tudi diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).

Sistemsko širjenje in razmnoževanje virusa, okvara gostiteljevega imunskega odziva (imunosupresija), nepravilnosti v strjevanju krvi, poškodba žil in hipotenzija vodijo v šok in večorgansko odpoved.³

Ni jasno, kateri so tisti dejavniki, ki poleg zgodnje prepoznave in simptomatskega zdravljenja, pripomorejo k preživetju obolelih.

Klinične značilnosti

Inkubacijska doba (čas od okužbe do pojava kliničnih znakov in simptomov bolezni) je dva do 21 dni. Kužne so le osebe, ki kažejo znake bolezni.

Prvi znaki bolezni so neznačilni, podobni znakom pri gripi: visoka vročina, splošna oslabeledost, bolečine v mišicah in sklepih, glavobol. Sledijo bolečine v trebuhu, bruhanje in driska. Prisotni so lahko vnetje očesnih veznic, vnetje žrela, makulopapulozen izpuščaj ter bolečine v prsnem košu in kašelj. V končni fazi bolezni pride do večorganske odpovedi (odpoved ledvic in jeter ter drugih organov). Pojavijo se motnje koagulacije ter redkeje obsežne krvavitve (koža, sluznice, notranji organi), anurija in šok. Prisotna je lahko tudi nevropsihiatrična spremenjenost obolelih.^{1,2}

Bolniki z najtežjim potekom bolezni razvijejo klinično sliko zgodaj po okužbi in umrejo običajno med 6. in 16. dnevom. Pri bolnikih, ki preživijo, se izboljšanje prične med 6. in 11. dnevom od začetka bolezni – v tem obdobju zaznamo tudi humoralni protitelesni odgovor.^{3,7} V telesnih tekočinah umrlega je virus prisoten še več dni po smrti. Pri preživelih so dokazali virus v semenski tekočini še 61 dni po začetku bolezni.⁷

Diagnosticiranje

Na bolezen moramo najprej pomisliti, zato je izobraževanje medicinskega osebja in splošne populacije ključnega pomena. Marsikateremu lažnemu alarmu se lahko izognemo, če ljudje poznajo osnove širjenja bolezni. Po drugi strani pa lahko preprečimo, da kakšen sum na EVB ostane neprepoznan, kar ima lahko hude posledice.

Tabela 1: Merila za postavitve suma na virusno bolezen ebola (EVB).^{1,2}

Klinična merila:	
▶	vročina > 38,6° C in
▶	vsaj eden od dodatnih simptomov/znakov (glavobol, mialgije, bruhanje, driska, abdominalna bolečina, nepojasnjena krvavitve)
+	
Epidemiološki dejavniki tveganja v zadnjih 21 dneh pred začetkom simptomov	
▶	tesen stik z bolnikom z EVB/njegovimi izločki in/ali
▶	bivanje/potovanje v predelih, kjer je aktiven prenos bolezni,* in/ali
▶	stik z živalmi z endemskega področja (opice, netopirji idr.)

* Liberija, Gvineja, Sierra Leone
EVB – virusna bolezen Ebola

Zdravljenje in preprečevanje

V zadnjih mesecih je veliko govora o zdravilih za EVB in o vloženem trudu v izdelavo učinkovitega cepiva, čeprav registriranega zdravila in cepiva proti EVB zaenkrat še ni.

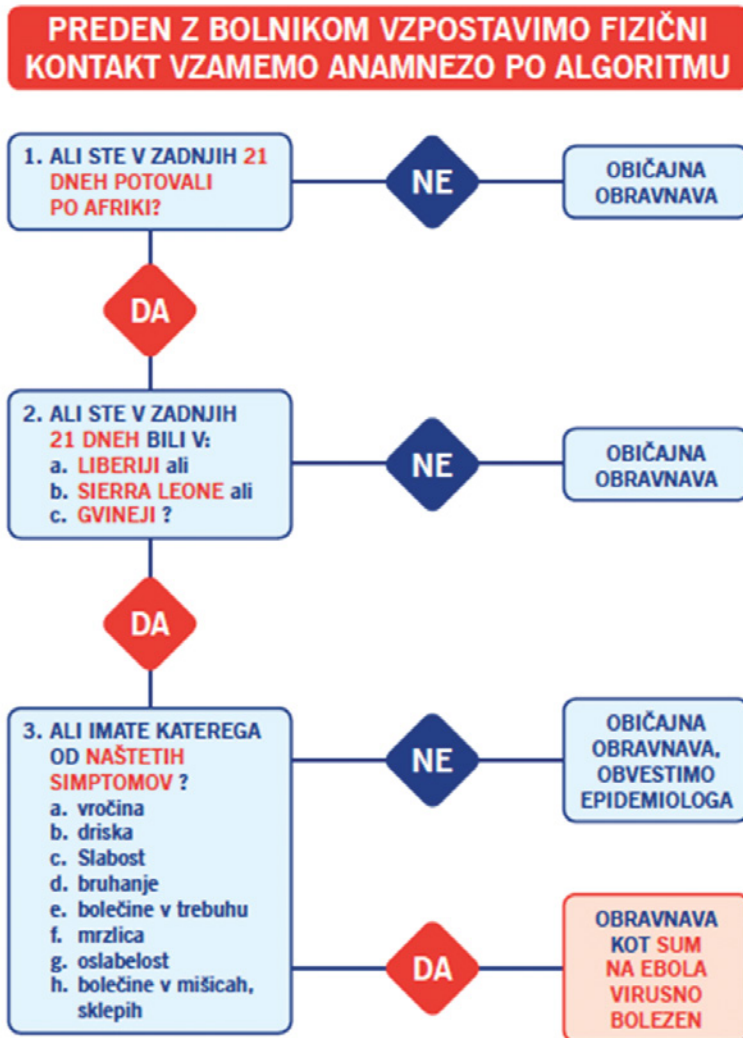
Smrtnost zaradi EVB je bila v dosedanjih izbruhih, ob odsotnosti učinkovitega zdravila in ob pomanjkljivem podpornem zdravljenju, od 50–90 %. V sedanji epidemiji je smrtnost bolnikov, zdravljenih v zdravstvenih ustanovah v državah, kjer se epidemija širi, med 50 % in 60 %. Smrtnost pri bolnikih z EVB, ki so bili zdravljeni v Evropi in ZDA, je bistveno nižja. Ni povsem jasno, ali je razlog zgolj boljše in bolj invazivno podporno zdravljenje, ali tudi uporaba eksperimentalnih zdravil.

Preživetje je odvisno od izida boja med virusi, ki se hitro razmnožujejo, in obrambo okuženega organizma. Ugotovili so, da imajo bolniki z visokim virusnim bremenom manjšo možnost preživetja, kakor tudi da je pri smrtnih primerih protitelesni odziv praviloma neznaten ali ga ni, pri preživelih osebah pa je dober.

Bolniku z EVB pomagamo tako, da zdravimo vse ostale morebitne pridružene bolezni, npr. malarijo, ki je v zahodni Afriki zelo pogosta, in morebitne dodatne bakterijske okužbe. Pomembno je podporno zdravljenje, predvsem nadomeščanje izgubljene tekočine (driska in bruhanje sta v poteku EVB pogosta), zniževanje povišane telesne temperature, blaženje bolečin in podpora delovanja okvarjenih organov.

V strokovnih člankih in medijih je veliko govora o zdravilu ZMapp (koktajl monoklonskih protiteles; kombinacija treh specifičnih protiteles) in cepivu. Oba sta v zgodnji fazi razvoja – prestala sta šele raziskave na živalih za dokaz učinkovitosti.⁹ Rezultati so zelo obetavni. Trenutno so zdravilo izdelali v majhnih količinah za predklinične raziskave, do priprave velikih količin zdravila pa je še daleč. Pospešena klinična preizkušanja zdravil in cepiv postavljajo tudi celo vrsto etičnih dilem.¹⁰⁻¹²

Prenos bolezni je pravzaprav zelo preprosto preprečiti z enostavnimi postopki, brez visoke tehnologije, kot se je izkazalo v



Slika 1: Algoritem za prvo oceno suma na EVB.

Sum na EVB postavimo na osnovi kliničnih meril in epidemioloških dejavnikov v zadnjih 21 dneh pred začetkom simptomov (Tabela 1).

Sum na EVB potrdimo z osamitvijo virusa iz telesnih tekočin in tkiv, dokazom virusa z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (*angl.* real-time polymerase chain reaction) in serološko (dokaz specifičnih protiteles IgG in IgM). Virus lahko dokažemo v telesnih tekočinah šele, ko bolnik zboli in postane kužen.² Čim bolj bolezen napreduje, tem večja je koncentracija virusa; virusov je največ v bolniku tik pred smrtjo in v trupu kmalu po smrti, zato je takrat kužnost največja.

številnih dosedanjih izbruhov EVB v nerazvitenih državah s pomanjkljivo opremo.

Ignaz Semmelweis je že sredi 19. stoletja prepoznal pomen antiseptičnega delovanja pri preprečevanju prenosa okužb. Razkuževanje rok je še vedno stebler preprečevanja okužb, tako v domačem okolju kot v bolnišnicah. Osebna varovalna sredstva (OVO), ki jih imajo v raznoraznih oblikah zdravstveni delavci po svetu služijo tako lastni zaščiti kot tudi preprečevanju širjenja bolezni.

Za preprečevanje okužbe so bistveni prepoznavna bolezn, osamitev bolnikov, sledenje kontaktov in dosledno upoštevanje standardov preprečevanja (bolnišničnih) okužb: ustrezno ravnanje z odpadki, osebna zaščitna sredstva, razkuževanje opreme in sob ter ukrepi po smrti obolelega.^{1,2} Če bolezen hitro ugotovimo in nudimo ustrezno podporno zdravljenje, je verjetnost preživetja večja.^{7,8}

Zaključek

Ko je Svetovna zdravstvena organizacija avgusta 2014 razglasila izbruh EVB za epidemijo mednarodnega obsega, smo se tudi

v Sloveniji začeli spraševati, ali nas bolezen lahko doseže, oziroma kako smo sploh pripravljene na to.

V Sloveniji je možnost, da bomo dejansko imeli bolnika z EVB izredno majhna, nedvomno pa se bomo srečali z lažnimi preplahi, kar smo že videli. Zdravstveni delavci moramo poznati klinična merila in epidemiološke dejavnike tveganja za postavitev suma na EVB (Slika 1). Še naprej moramo dosledno izvajati ukrepe standardne in kontaktne izolacije. Seznanjeni moramo biti z ustreznostjo oziroma zahtevami in pravilno uporabo osebne varovalne opreme, ki se priporoča pri bolniku s sumom na EVB.

Infekcijske bolezni imajo v naravi velik potencial, da se ponovno pojavijo v predelih, kjer jih že dolgo ni bilo, oziroma da se pojavijo novi mikrobi. K pojavu novih mikroorganizmov pri ljudeh veliko prispevamo sami s svojimi posegi v naravo in z dejavnostmi, ki spreminjajo podnebje, s tem pa ustvarjamo ugodne pogoje za vektorje in živalske rezervoarje. Pričakujemo, da se bodo bolezni, kot je EBV, še pojavljale. Zaradi spreminjanja narave in migracij prebivalstva in dobrin se bodo pojavljala verjetno vedno pogosteje.

Literatura

1. WHO:Ebola virus disease. Dostopno na: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/
2. CDC: Ebola Hemorrhagic Fever. Dostopno na: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/>
3. Feldman H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377 (9768): 849–62.
4. Legrand J, Grais RF, Boelle PY, et al. Understanding the Dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiol Infect* 2007; 135(4): 610–21.
5. Pigott DM, Golding N, Mylne A, et al. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife* 2014; 10 Sep 7:e04395. doi: 10.7554/eLife.04395. [Epub ahead of print].
6. Chan M. Ebola Virus disease in West Africa – No early End to the Outbreak. *N Engl J Med* 2014; 371 (13): 1183–5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola Viral Disease Outbreak – West Africa, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(25): 548–51.
8. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1418–25.
9. Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 2014; 514(7520): 47–53.
10. Joffe S. Evaluating Novel Therapies During the Ebola Epidemic. *JAMA* 2014; 312(13): 1299–300.
11. Hampton T. Largest-Ever Outbreak of Ebola Virus Disease Thrusts Experimental Therapies, Vaccines Into Spotlight. *JAMA* 2014; 312(10): 987–9.
12. Hoenen T, Grosseth A, Feldmann H. Current Ebola vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 12 (7): 859–72.