

Update zur Ebola-Epidemie

Es ist erst vorbei, wenn es vorbei ist

Lars Henning

Labor Hannover MZV GmbH, Hannover, Deutschland

Seit Dezember 2013 findet in Westafrika der grösste und längste Ebola-Ausbruch der Menschheitsgeschichte mit über 28 000 Fällen und über 11 000 Toten (Stand September 2015) statt. Neben den drei am stärksten betroffenen Ländern Liberia, Guinea und Sierra Leone gab es Fälle in Nigeria (20 Fälle/8 Todesfälle), Mali (8 Fälle/6 Todesfälle), Senegal (1 Fall, 0 Todesfall) und in den Vereinigten Staaten von Amerika (4 Fälle/1 Todesfall). Spanien, Italien und Grossbritannien meldeten jeweils einen überlebten Krankheitsfall.

Der Ursprung der Epidemie

Ein internationales Forscherteam versuchte im April 2014 den Ursprung der Epidemie aufzudecken [1]. Wie schon bei vorangegangenen Ebola-Epidemien geht man auch hier beim Indexfall von einer Zoonose aus. Fledermäuse können experimentelle Ebola-Virus-(EBOV-)Infektionen überleben, und in freilebenden Fledermäusen kann sporadisch EBOV-RNA nachgewiesen werden. In Naturschutzgebieten in der Umgebung des Indexfalles im Dorf Meliandou in Guinea wurden 169 wildlebende Fledermäuse von 13 verschiedenen Arten gefangen und auf Hinweise einer EBOV-Infektion untersucht. In keinem Tier konnte EBOV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden, die Untersuchungen auf EBOV-Antikörper war laut Aussage der Autoren «inconclusive» (nicht schlüssig) und bedürfen weiterer Abklärungen. Ungefähr 50 Meter vom Haus des Indexfalles, eines zweijährigen Knaben, befand sich ein grosser und hohler Baum. Dieser war laut Aussagen von Bewohnern des Dorfes von Fledermäusen bewohnt. Die Autoren spekulieren, dass das Kind sich dort beim Spielen angesteckt haben könnte. Der Baum verbrannte im März 2014, nachdem ein Blitz eingeschlagen hatte, und die Bewohner sammelten die toten Fledermäuse zwecks Nahrungseinnahme ein. Am darauffolgenden Tag verhängte die Regierung als präventive Massnahme ein Verbot über den Verkauf und Verzehr von Wildtierfleisch. Weitere molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass es zu keinem weiteren Überspringen des Virus vom Tier auf den Menschen gekommen ist, aber dass sich

im letzten Jahr mehrere Stämme entwickelten [2]. Es wird nun angenommen, dass das Virus im Laufe der aktuellen Epidemie nur einmal vom Tier auf den Menschen übergesprungen ist, und dass die gutgemeinte Massnahme, kein Wildtierfleisch zu verkaufen oder zu essen, keinen grossen Einfluss auf den Verlauf der Epidemie hatte, da die weiteren Übertragungen von Mensch zu Mensch erfolgten.

Der Stand der Epidemie

Nach dem verzögerten Anlaufen der internationalen Hilfe (Abb. 1) hat sich die Situation im Herbst 2014 deutlich verbessert. Die Fallzahlen in Westafrika pendeln sich nun auf sehr niedrigem Niveau ein. Liberia wurde am 9. Mai 2015 zum ersten Mal von der Weltgesundheitsbehörde als «Ebola-frei» deklariert, nachdem 42 Tage (d.h. die doppelte Inkubationszeit von 21 Tagen) nach dem letzten bekannten Fall keine Neuinfektion im Land registriert wurde. Diese Zeitspanne wurde initial als ausreichend erachtet, um eine Ebola-Epidemie als beendet zu erklären. Am 29. Juni 2015 jedoch wurde im Rahmen der intensivierten Überwachung bei einem 17-jährigen verstorbenen Mann das Virus im Blut nachgewiesen. Von diesem wurden insgesamt fünf Kontaktpersonen mit Ebola infiziert, wobei vier von diesen überlebten. Vorläufige Daten geben Hinweise darauf, dass es sich nicht um einen Re-Import aus Sierra Leone oder Guinea oder ein erneutes Überspringen aus dem Tierreich handelt. Am 3. September 2015 endeten die 42 Tage erneut, und Liberia wurde zum zweiten Mal



Lars Henning

«Ebola-frei» erklärt. Schon während der Epidemie kam es immer wieder zum Auftreten von neuen Ebola-Erkrankungen in Gegenden, die über Wochen oder sogar Monate als «Ebola-frei» galten. Bei vielen dieser Infektionen ist die Ursache nicht klar, weil die Patienten nicht verreist waren und nicht auf der von der Regierung geführten Liste von Kontaktpersonen von bekannten Ebola-Patienten geführt wurden. Möglicherweise wurden diese Fälle durch ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem Ebola-Überlebenden verursacht. Ebola-Überlebenden wird der Gebrauch von Kondomen für die nächsten drei Monate empfohlen. Deswegen wird sicherlich auch in Zukunft eine über die 42-Tage-Regel hinausgehende intensive Überwachung erforderlich sein, und die Vorsichtsmassnahmen müssen weiterhin konsequent eingehalten werden.

Eine vielversprechende Impfung

rVSV-ZEBOV ist ein rekombinanter, replikationskompetenter Ebola-Impfstoff-Kandidat auf Basis eines Vesicular-Stomatitis-Virus, der ein Ebola-Virus-Oberflächenprotein eines Zaire-Stammes exprimiert. Im März 2015 begann in Guinea ein grosser Phase-III-Testversuch [3]. In Anlehnung an die erfolgreiche Pockenerradikation

wurden Ringvaksinierungen bei Kontaktpersonen von bestätigten Ebola-Patienten durchgeführt. Alle Kontaktpersonen eines Ebola-Patienten wurden zu einer Gruppe zusammengefasst und randomisiert: Entweder erhielt die Gruppe sofort eine einmalige

In Anlehnung an die erfolgreiche Pockenerradikation wurden Ringvaksinierungen bei Kontaktpersonen von bestätigten Ebola-Patienten durchgeführt

Impfung oder nach 21 Tagen. Als primärer Endpunkt galt das Auftreten von mittels PCR bestätigten Ebola-Erkrankungen mindestens zehn Tage nach der Randomisierung. Zehn Tage nach der Randomisierung zeigte die Interimanalyse in der sofort geimpften Gruppe keinen einzigen Ebola-Fall, während sich 16 Neuinfektionen in der Gruppe fanden, die auf ihre Impfungen warten musste. Unabhängig vom Zeitpunkt der erfolgten Impfung am Tag Null oder Tag 21 gab es keine Ebola-Fälle sechs Tage nach erfolgter Impfung. Obwohl dieser Ansatz keine klassische Doppelblindstudie ist, spricht dies gegen einen Auswahl-Bias. Die Autoren versuchten durch verschiedene Massnahmen die Gefahr eines Bias zu minimieren. So wurde zum Beispiel die Liste der Kontaktpersonen vor der Randomisierung fertiggestellt, und den Studienteilnehmern wurde erst nach



Abbildung 1: Vom U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Guinea organisierte Schulung für Gesundheitspersonal in der Kontrolle der Ebola-Infektion. Foto: CDC.

ihrer Einwilligung zur Teilnahme mitgeteilt, welcher Gruppe sie zugewiesen wurden. Die Autoren schliessen daher auf eine hohe Wirksamkeit des Impfstoffes, die nach einmaliger Verabreichung der Impfung schnell eintritt und daher auch auf Populationsebene mittels Ringvaksinierung geeignet sein könnte, einen Ebola-Ausbruch einzudämmen. In der Studie zeigte sich eine Reduktion des Infektionsrisikos bei der nicht geimpften Population, diese Reduktion erreichte jedoch keine Signifikanz. Aufgrund der Ergebnisse wurde die Randomisierung gestoppt, die Studie wird jedoch weitergeführt, um mehr über das Nebenwirkungsprofil des Impfstoffes zu erfahren und mittels Ringvaxinationen die Bevölkerung gegen die weiterhin sporadisch, meist in einer Familie und deren sozialem Umfeld neu auftretenden Fälle zu schützen.

Welche Probleme erwarten uns nun?

Unabhängig, wann der aktuelle Ebola-Ausbruch in Westafrika beendet sein wird, mittlerweile stellen sich neue Fragen. Die Auswirkungen lassen sich schwer einschätzen, aber es wird sicherlich noch Jahre dauern, bis sich das gesellschaftliche Leben sowie die medizinische Versorgung in den Ländern wieder normalisiert. Noch sind die gesundheitlichen Langzeitfolgen einer überlebten Ebola-Infektion unklar, und erste Lösungsansätze werden verfolgt. Clark und Kollegen publizierten die Langzeit-Sequelae von Ebola-Überlebenden der Ebola-Epidemie 2007 in Gulu/Uganda [4]. Obwohl es sich um einen anderen Ebola-Stamm (Bundibugyo-Virus) handelte, wird vermutet, dass die Komplikationen und deren Vorkommensraten vergleichbar sind. Überlebende einer bestätigten Ebola-Infektion hatten deutlich mehr gesundheitliche Probleme (Arthralgien, retro-orbitale Schmerzen, Müdigkeit, Hörverlust, Visusminderungen und neurokognitive Einschränkungen) als jene in der Kontrollgruppe. Viele der Gesundheitsprobleme dauerten länger als ein Jahr und führten zu finanziellen Einbussen, da zum Beispiel die reguläre Arbeit nicht wieder aufgenommen werden konnte. Die Studienteilnehmer wurden im Schnitt 29 Monate nach der Infektion befragt. Die pathophysiologischen Ursachen sind nicht bekannt, ein Unterschied in den Infektparametern zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Bei 22% der bestätigten Ebola-Patienten konnten jedoch im Rahmen dieser Studie keine Antikörper gegen den Bundibugyo-Stamm nachgewiesen. Noch ist nicht abschliessend geklärt, wie lange schützende Antikörper zirkulieren, und ob der

Schutz sich auf alle Ebola-Stämme und sogar das Marburg-Virus bezieht, da es eine bedeutsame Kreuzreaktivität zwischen den einzelnen Filoviren gibt. In 9,6% der Kontrollpatienten konnten jedoch zum Zeitpunkt der Befragung Antikörper gegen Ebola gefunden werden. Die grosse Mehrzahl dieser «Kontrollen» (13 von 15) zeigte zur Zeit der Ebola-Epidemie Symptome wie Fieber, Husten, Kopfschmerzen und einmalig eine Blutung, wurde aber damals als Ebola-negativ diagnostiziert. Dies zeigt nochmals die Probleme der Ebola-Diagnostik und wirft erneut die Frage auf, ob es nicht doch asymptomatische oder milde Verläufe gibt. Es bilden sich nun Selbsthilfegruppen vor Ort in Westafrika, und es sind mehrere Studien angelaufen, um die «post»-Ebola-Symptome näher zu charakterisieren. Diese bedürfen auch einer Behandlung; man schätzt, dass es ungefähr 15 000 Ebola-Überlebende gibt, und dies wird das schon ohnehin sehr gebeutelte Gesundheitssystem dieser Region zusätzlich beanspruchen. Als Beispiele seien die augenärztliche Untersuchung mit einer Spaltlampe, da eine Uveitis im Verlauf relativ häufig aufzutreten scheint, aber auch die psychologische Unterstützung erwähnt.

Das Risiko eines Ebola-Importes nach Europa ist sicherlich sehr gering und in den letzten Monaten nochmals stark gesunken. Der Fall eines amerikanischen Arztes, der sich in Guinea infizierte und die Ebola-Infektion überlebte, jedoch 14 Wochen nach der Infektion eine Uveitis entwickelte, bei der sich aus dem Kammerwasser EBOV kulturell anzüchten liess (die PCR im Blut war zu diesem Zeitpunkt, ebenso wie bei Entlassung, negativ), zeigt, dass bei Patienten mit entsprechender Anamnese auch an diese Rarität gedacht werden muss [5].

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Mari Saez A, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med.* 2015;7(1):17–23.
- 2 Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A, et al. Temporal and spatial analysis of the 2014–2015 Ebola virus outbreak in West Africa. *Nature.* 2015;524(7563):97–101.
- 3 Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, 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(9996):857–66.
- 4 Clark DV, Kibuuka H, Millard M, Wakabi S, Lukwago L, Taylor A, et al. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):905–12.
- 5 Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, Kraft CS, Lyon GM, Mehta AK, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2423–7.

Korrespondenz:
Dr. med. Dr. rer. nat.
Lars Henning
Labor Hannover MZV GmbH
Nikolaistrasse 14–16
D-30159 Hannover
l_henning[at]syscomp.de