Virale hemorragische koorts - filovirussen

ebola marburg

Richtlijn



Samenvatting

Verwekker: Marburgvirus en ebolavirus
Besmettingsweg: Direct fysiek contact met besmette personen (of de lichamen van personen die zijn overleden aan ebola) en direct contact met hun lichaamsvloeistoffen.
Incubatietijd: 2 tot 21 dagen, meestal ongeveer 7 dagen
Besmettelijke periode: Gedurende de gehele ziekteperiode.
Maatregelen: Brononderzoek op indicatie. Contactonderzoek. Strikte isolatie. Beschermende kleding. Post-expositieprofylaxe.
Symptomen: Acuut met algehele malaise, koorts, hoofdpijn en myalgie. Meestal keelpijn, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, pijn op de borst en hoesten. Een deel krijgt petechiën, ecchymosen en mucosale bloedingen.

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie Totstandkoming LCI-richtlijnen.

Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De richtlijn zal worden herzien.
Dit betekent niet dat de inhoud van deze richtlijn incorrect is. Wel bestaat er een kans dat een deel van de informatie verouderd is. Belangrijke wijzigingen worden altijd zo spoedig mogelijk verwerkt en naar het veld gecommuniceerd. Mocht u onjuistheden tegenkomen in een richtlijn dan stellen we het zeer op prijs als u daarover contact opneemt met de LCI. Voor intercollegiaal overleg kunt u contact opnemen met de LCI: lci@rivm.nl / 088-689 7000.

Versiebeheer

Wijzigingen:

- 3 augustus 2023: bijlage 3 geactualiseerd. Bijlage 9 (Afvoeren afval uit isolatiekamers), 10 (Desinfectie isolatiekamers na verpleging) en 11 (Desinfectie apparatuur na gebruik) verwijderd en in plaats daarvan link naar de WIP-richtlijn Virale hemorragische koortsen opgenomen onder de paragraaf Desinfectie.
- 4 april 2023: Extra link toegevoegd onder Verspreiding in de wereld.

- 20 februari 2023: in het stappenplan uit bijlage 1 Ebola staat vermeld dat dit ook voor de beoordeling van Marburgcasuïstiek gebruikt worden.
- 7 februari 2023: Op 13 januari 2023 is de uitbraak van ebola in Oeganda officieel beëindigd verklaard. De endemische gebieden zijn naar aanleiding daarvan gewijzigd in bijlagen 1 en 2.
- 24 december 2022: Bijlagen 1 en 2 zijn gewijzigd n.a.v. verandering in endemische gebieden Oeganda.
- 16 december 2022: Bijlagen 1 en 2 zijn gewijzigd n.a.v. verandering in endemische gebieden Oeganda. Daarnaast is de casusdefinitie verruimd; koorts OF aanwezigheid van een van de andere genoemde symptomen is voldoende om te voldoen aan de klinische criteria.
- 14 oktober 2022: Behandeling van ebola is aangepast n.a.v. de WHO-publicatie, waarin aanbevelingen over monoklonale therapie.
- 12 oktober 2022: Bijlagen 1 en 2 zijn gewijzigd n.a.v. het einde van de uitbraak in de DRC en start van de uitbraak in Oeganda.
- 5 maart 2020: Het uitbraakgebied is gewijzigd, Ituri is vervallen. De bijlagen 1. Stappenplan en 2. Casusdefinitie zijn daarom gewijzigd.
- 9 december 2019: Het uitbraakgebied is gewijzigd, Zuid-Kivu is vervallen. De bijlagen 1. Stappenplan en 2. Casusdefinitie zijn daarom gewijzigd.
- 27 september 2019: Het uitbraakgebied is deze week ongewijzigd ten opzichte van de vorige wekelijkse update van het ECDC. De bijlagen 1. Stappenplan en 2. Casusdefinitie blijven daarom ongewijzigd; versie 20 september 2019 is de actuele versie van deze bijlagen.
- 20 september 2019: Uitbraakgebied onveranderd, wekelijkse update bijlagen 1 en 2.
- 13 september 2019: Uitbraakgebied onveranderd, wekelijkse update bijlagen 1 en 2.
- 6 september 2019: In bijlagen 1 en 2 is de stad Goma verwijderd als gedeelte van het actuele uitbraakgebied.
- 30 augustus 2019: Uitbraakgebied bijgewerkt in bijlagen 1 en 2.
- 23 augustus 2019: In bijlagen 1 en 2 is de provincie Zuid-Kivu toegevoegd als gedeelte van het actuele uitbraakgebied.
- 9 augustus 2019: nieuwe bijlage 1 (stappenplan ebola) is toegevoegd, dit naar aanleiding van de afkondiging van een 'medische noodsituatie van internationale zorg' door de WHO op 17 juli 2019. Dit stappenplan is gebaseerd op de eerdere triagestandaarden uit 2014-2015. In bijlage 2 (casusdefinities ebola en marburg) zijn de uitbraakgebieden toegevoegd. De oorspronkelijke bijlage 1 (behandeling ebola) is nu bijlage 5a; de oorspronkelijke bijlage 5 (behandeling marburg) is nu bijlage 5b.
- 24 mei 2018: Bijlage 2 Casusdefinities marburg en ebola is geactualiseerd en verscherpt. 1.) Koorts EN andere symptomen i.p.v. koorts EN/OF andere symptomen (conform de criteria van ECDC) en 2.) koorts ?38.0 ^{o}C i.p.v. ?38.6^{o}C (conform de meldingsplicht).
- 6 april 2016: De triagestandaarden (bijlagen 1 t/m 1e) zijn ingetrokken omdat de WHO op 29 maart 2016 de ‘medische noodsituatie van internationale zorg’ heeft ingetrokken (afschaling). De casusdefinities van zowel ebola als marburg zijn samengevoegd in bijlage 2. Voorheen ongenummerde bijlagen over behandeling en PEP marburg zijn samengevoegd en opgenomen als de nieuwe bijlage 1 'behandeling marburg'.
- 29 december 2015: Bijlagen 1 t/m 1e aangepast; endemisch gebied is veranderd in voorheen endemisch gebied.
- 9 november 2015: Sierra Leone is uit de actuele landenlijst verwijderd wat betreft ebola. De triagestandaarden (bijlagen 1a t/m 1e) zijn hierop aangepast.
- 22 oktober 2015: in bijlage 6 is een algoritme voor het wel of niet doorsturen van een van ebolavirus verdacht sample naar het Bernard Nocht Institüt für Tropenmedizin in Hamburg toegevoegd.

- 5 augustus 2015: De paragrafen Diagnostiek en Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten zijn tekstueel verhelderd en geactualiseerd, evenals bijlage 6.
- 12 mei 2015: Liberia is uit de actuele landenlijst verwijderd wat betreft ebola. De triagestandaarden (bijlagen 1a t/m 1e) zijn hierop aangepast.
- 16 maart 2015: In bijlage 8 is de alinea over het begeleiden van de overhandiging, het vervoer, een eventuele kerkdienst en de crematie verduidelijkt. Bijlage 5 is geactualiseerd: bij bewezen ebola-infectie kan via de LCI (24/7 via telefoonnummer 088-689 70 00) verdere informatie verkregen worden over toegang tot behandelopties, omdat import en distributie van ongeregistreerde experimentele middelen via het RIVM verloopt.
- 20 februari 2015: In bijlage 3 is het beleid rond huisdieren van hoogrisicocontacten toegevoegd.
- 6 februari 2015: Aan bijlagen 10 en 11 zijn disclaimers toegevoegd en zijn de namen van bedrijven weggehaald.
- 5 februari 2015: Aan bijlage 3 is een temperatuurlijst voor dagelijkse controle risicocontacten toegevoegd.
- 19 januari 2015: Bamako (Mali) is uit de gebiedenlijst verwijderd. De triagestandaarden (bijlagen 1a t/m 1e) zijn hierop aangepast.
- 12 januari 2015: Bijlage 3 is aangepast voor contacten afkomstig uit een malariagebied.
- 18 december 2014: Bijlagen 10 en 11 toegevoegd.
- 15 december 2014: Nieuwe versie bijlage 9 (wijzigingen zie onderaan het document).
- 2 december 2014: De lijst met endemische gebieden is aangepast in de triagestandaarden: Congo verwijderd, Bamako (hoofdstad Mali) toegevoegd; bijlagen 3, 7 en 8 zijn geactualiseerd; bijlage 9 nieuw toegevoegd.
- 24 november 2014: Paragraaf Besmettingsweg is uitgebreid.
- 21 oktober 2014: Nigeria is verwijderd uit de landenlijst. De triagestandaarden (bijlagen 1a t/m 1e) zijn hierop aangepast. Triagestandaarden voor de ambulancezorg aangepast n.a.v. lancering van de landelijke protocollen van AZN.
- 1 oktober 2014: Toegevoegd: bijlage 2 (beoordelingscriteria en casusclassificatie), bijlage 7 (schoonmaak woning) en bijlage 8 (na overlijden); aangevuld: bijlage 3 (monitoring contacten) en bijlage 4 (vervoer).
- 19 september 2014: Toegevoegd aan paragraaf Diagnostiek: de inzending naar het Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine in Hamburg en dat virusisolatie en de inzet van kweken bij vermoeden op virale hemorragische koorts enkel geoorloofd is onder bioveiligheidsniveau 4 en dus in Nederland niet wordt uitgevoerd.
- 11 september 2014: Procedure onder Contactonderzoek verder verduidelijkt.
- 4 september 2014: Bijlage 4 aangevuld: NEN-normen aangegeven bij de persoonlijke beschermingsmaatregelen, onderliggende arbowetgeving benoemd, gebruik dubbele handschoenen toegelicht.
- Juli 2014: De richtlijn is aangepast op basis van de actualiteit. De belangrijkste inhoudelijke aanpassing betreft het toevoegen van bijlage 5 (ebola PEP en vroegbehandeling).
- April 2014: De bijlagen zijn, waar mogelijk, aangevuld voor ebolavirus.
- Oktober 2011: Meldingsplicht gewijzigd: virale hemorragische koortsen zijn met ingang van 1 oktober 2011 in groep A ingedeeld.
- Oktober 2008: In paragraaf Ziekteverschijnselen is de casusdefinitie van marburg toegevoegd; bijlagen toegevoegd.

Goedgekeurd Gezondheidsraad: december 2007 en 2010.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Filovirussen bevatten enkelstrengs, negatief georiënteerd RNA en vallen daarom onder de orde Mononegavirales. De familie der Filoviridae bestaat uit twee genera: marburg- en ebolavirus. Het genus ebolavirus is verder onderverdeeld in vier subtypen: Zaïre, Sudan, Côte d'Ivoire en Reston. Filoviruspartikels zijn uitzonderlijk langgerekt (Latijn: filum = draad): de diameter is 80 nm , de gemiddelde lengte van marburgvirus is 790 nm en de gemiddelde lengte van Ebolavirus is 970 nm. De viruspartikels verlaten de cel door zich af te splitsen van het celmembraan, waarbij een envelop wordt verkregen. Aan de buitenzijde van deze envelop worden glycoproteïnen tot expressie gebracht. Met ebolavirus geïnfecteerde cellen produceren daarnaast glycoproteïnen die in de extracellulaire ruimte worden uitgescheiden (Feld99, Sanc01).

Pathogenese

Aanvankelijk vindt virusreplicatie vooral plaats in macrofagen en dendritische cellen. Tijdens deze eerste fase treedt er disseminatie op naar een groot aantal weefsels en organen. Filovirussen zijn in staat om zeer uiteenlopende celtypen te infecteren, wat leidt tot uitgebreide weefselnecrose. Via verschillende routes wordt de immuunrespons zeer efficiënt geblokkeerd. Massale apoptose van ongeïnfecteerde lymfocyten, een proces waarvan het mechanisme nog onopgehelderd is, is hier waarschijnlijk een belangrijk onderdeel van. Geïnfecteerde macrofagen scheiden grote hoeveelheden cytokinen en chemokinen af. Hierdoor ontstaat vaatlekkage, diffuse intravasale stolling en algeheel orgaanfalen, uiteindelijk leidend tot shock. Het tot expressie brengen van tromboplastine (tissue factor) door geïnfecteerde macrofagen leidt tot activering van stollingsfactor VII en daarmee eveneens tot het ontstaan van diffuse intravasale stolling (Maha04, Bray05).

Incubatieperiode

2 tot 21 dagen, meestal ongeveer 7 dagen (Pete04a, WHO04, WHO05).

Ziekteverschijnselen

Er bestaan aanwijzingen dat milde of asymptomatische infecties voorkomen (Lero01). Filovirus hemorragische koorts presenteert zich over het algemeen echter acuut, met algehele malaise, koorts, hoofdpijn en myalgie. Daarnaast zijn er meestal andere symptomen aanwezig zoals keelpijn, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, pijn op de borst en hoesten. Conjunctivale vaattekening en roodheid van de orale en faryngeale mucosa worden bij ongeveer de helft van de patiënten gezien. Rond de vijfde ziektedag ontwikkelt ongeveer 20% van de patiënten een maculopapulaire huiduitslag. Hemorragische symptomen, zoals petechiën, ecchymosen en mucosale bloedingen, treden bij ongeveer 50% van de patiënten op. In de tweede ziekteweek ziet men in de regel het begin van klinisch herstel óf een verdere klinische verslechtering met diffuse intravasale stolling, algeheel orgaanfalen en shock. Wanneer de patiënt aan de infectie overlijdt, gebeurt dit meestal in de tweede week. Het klinische herstel duurt lang. Gedurende deze periode ziet men regelmatig complicaties zoals orchitis, hepatitis, artralgie, myelitis en uveïtis (Bwak99, Sanc01, Pete04a).

De laboratoriumwaarden laten aanvankelijk leukopenie en lymfopenie zien, gevolgd door neutrofilie, trombocytopenie en afwijkende stollingsparameters. De aminotransferase serumspiegels zijn sterk verhoogd, waarbij de ASAT-waarde hoger is dan de ALAT-waarde. De alkalische fosfatase en bilirubine bloedspiegels zijn over het algemeen slechts matig verhoogd (Sanc01).

Tijdens uitbraken van filovirus hemorragische koorts werden sterftepercentages variërend van 20 tot 90% gerapporteerd. De gemiddelde sterftepercentages van uitbraken van ebola Zaïre, ebola

Sudan en marburgvirus zijn respectievelijk 81, 53 en 82% (WHO04, WHO05). Het is onbekend in hoeverre een optimale medische zorgverlening kan bijdragen aan een vermindering van de sterfte.

Naar aanleiding van een patiënt met marburg-hemorragische koorts in Nederland in 2008 is voor marburg-hemorragische koorts een casusdefinitie opgesteld. Deze is opgenomen in bijlage 2. Ten tijde van de Ebola-epidemie in 2014-2015 in Liberia, Guinee en Sierra Leone zijn ebolabeoordelingscriteria en een casusclassificatie opgesteld. Deze zijn eveneens opgenomen in bijlage 2.

Natuurlijke immuniteit

Infectie met het ebolavirus veroorzaakt afwijkingen aan de aangeboren immuniteit ('innate immunity'), waardoor een overmaat aan pro-inflammatoire cytokines vrijkomt, wat leidt tot massale apoptose van lymfocyten en onderdrukking van de adaptieve immuunreactie. De productie van antiviraal interferon alpha stijgt niet tijdens infectie. Serologische surveillance van de populatie in een aantal landen toont aanwezigheid van antilichamen of kruisreacties, zodat expositie wellicht frequenter plaatsvindt of met een minder ernstig klinisch beloop (Wauq10, Feld11).

Reservoir

Het natuurlijke reservoir van de filovirussen is gedurende lange tijd een raadsel gebleven (Feld04). Er bestaan inmiddels echter verschillende aanwijzingen dat vleermuizen een belangrijke rol spelen in de natuurlijke circulatie van deze virussen. Experimentele besmetting van vleermuizen met ebolavirus leidt tot een symptoomloze infectie waarbij het virus effectief reproduceert en onder andere via de ontlasting wordt uitgescheiden (Swan96). Daarnaast konden meerdere sporadische ziektegevallen en epidemieën worden geassocieerd met de aanwezigheid van grote aantallen vleermuizen op plaatsen waar de eerste infecties zouden zijn opgelopen (Pour05).

Tijdens veldstudies in gebieden waar ebola-epidemieën plaatsvonden, werden verschillende soorten herbivore vleermuizen gevangen (*Hypsignathus monstrosus, Epomops franqueti* en *Myonycteris torquata*) die geïnfecteerd bleken te zijn met ebolavirus zonder symptomen te vertonen (Lero05). Ook het marburgvirus werd na vele veldonderzoeken aangetroffen in herbivore vleermuizen. De *Rousettus aegyptiacus* bleek het virus te herbergen. Het verspreidingsgebied van deze vleermuissoort omvat grote delen van Afrika: de Nijldelta en vrijwel het gehele continent ten zuiden van de Sahara (Town2007).

Besmetting van in het Afrikaanse tropische regenwoud levende chimpansees, gorilla's en antilopen met ebolavirus blijkt regelmatig voor te komen. Het gegeven dat deze infecties gepaard gaan met een zeer hoge mate van sterfte maakt het onwaarschijnlijk dat deze diersoorten tot het natuurlijk reservoir behoren. Niettemin vormen dergelijke besmette dieren een belangrijke schakel tussen het reservoir en de menselijke populatie: in meerdere gevallen leidde het vinden, en in sommige gevallen slachten en eten, van dode of zieke dieren tot besmetting van mensen (Pour05).

Besmettingsweg

Besmettingsbron

Transmissie van ebola vindt plaat door direct fysiek contact met besmette personen (of de lichamen van personen die zijn overleden aan ebola) en direct contact met hun

lichaamsvloeistoffen zoals bloed, weefsels, feces, urine, semen, braaksel en zweet (Borio 2002, Dowell 1999). Het is niet bekend of transmissie van direct huidcontact wordt gemedieerd door ebolavirus op de huid (waar het is aangetoond in histopathologisch onderzoek en met RT-PCR van een huidswab) of door microcontaminatie van de huid met lichaamsvloeistoffen (Bausch 2007, Zaki 1999). Het risico van ebolatransmissie via direct huidcontact met een ebolapatiënt is lager dan het transmissierisico na blootstelling met zijn of haar lichaamsvloeistoffen en is waarschijnlijker bij ernstige ziekte of overlijden van de patiënt als er veel ebolavirus aanwezig is (CDC 2014, Bausch 2007). Het ebolavirus kan worden overgedragen via direct contact met besmette gebruiksvoorwerpen (Peters 1996, Borio 2002), dit is echter minder gebruikelijk (CDC 2014). Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat personen die wonen in kleine, gemeenschappelijke ruimten zonder direct fysiek contact met de zieke ebolapatiënt geen ebola ontwikkelden (CDC 2014). Ook hoesten door de ebolapatiënt is geen voorspellende factor voor secundaire transmissie binnen een huishouden (Dowell 1999).

Airborne transmissie van ebola van mens-op-mens is nooit aangetoond in onderzoek (CDC 2014) en ebola-epidemieën in Afrika zijn tot dusver altijd beëindigd zonder het nemen van speciale maatregen tegen aerogene transmissie. Ebolavirus is aangetroffen in alveoli van experimenteel besmette apen en in longweefsel van patiënten (Zaki 1999b) en dierexperimenteel onderzoek suggereert aerogene transmissie tussen dieren (Jaax 1995, Weingart 2012). Echter, een recent experiment dat specifiek is ontworpen om de mogelijkheid van natuurlijk voorkomende overdracht via de lucht van ebola bij primaten te beoordelen, toonde geen overdracht van ebola tussen non-humane primaten op 30 cm afstand in afzonderlijke open kooien met een plexiglasscheiding die direct contact tussen de dieren vermeed (Alimonti 2014).

Er zijn geen studies beschikbaar die het risico evalueren van ebolatransmissie tijdens het uitvoeren van aerosolproducerende medische procedures, zoals bij intubatie en bronchoscopie (CDC 14). De demonstratie van een fatale ebola-infectie bij apen in een experiment waarbij het ebolavirus werd toegediend in een afgesloten aerosolsysteem, benadrukt het belang van het nemen van gepaste voorzorgsmaatregelen bij medische procedures en bewerkingen in het laboratorium waarbij infectieus materiaal in een aerosol kan worden verspreid (Johnson 1995, Borio 2002, CDC 2005).

Porte d’entrée
Slijmvliezen en conjunctivae dienen over het algemeen als porte d’entrée (Simpson 1969, Jaax 1996, Borio 2002). In dierexperimenteel onderzoek lijkt infectie via de huid alleen plaats te vinden via laesies (Shu 1969). Infectie via intacte huid is echter niet geheel uit te sluiten (Shu 1969, Borio 2002, CDC 2005).

Besmettelijke periode
Incubatieperiode
Gedurende de incubatieperiode komt transmissie van ebola- en marburgvirus waarschijnlijk zelden voor (Dowe99, Bori02, CDC05).

Acute fase
De patiënt is gedurende de gehele periode van ziekte besmettelijk (Dowe99, CDC05).

Convalescentieperiode
Filovirussen kunnen tot lange tijd in de convalescentieperiode persisteren in bepaalde weefsels en lichaamsvloeistoffen. Men moet hierbij rekening houden met een termijn van 3 tot 4 maanden.

Marburgvirus kon 83 dagen na aanvang van de ziekte worden geïsoleerd uit semen. Waarschijnlijk is in de betreffende casus de infectie via seksueel contact overgedragen (Slen99, Bori02). Daarnaast is een casus gerapporteerd waarin de patiënt meer dan 2 maanden na het doormaken van marburg-hemorragische koorts uveïtis ontwikkelde; het virus werd geïsoleerd uit materiaal van de voorste oogkamer (Gear75).

Ook ebolavirus persisteert lang in bepaalde weefsels en organen. Het virus kon tot 82 dagen na aanvang van de ziekte worden geïsoleerd uit sperma. Door middel van detectie van het virale genoom kon het virus in sperma worden aangetoond tot 101 dagen na aanvang van de ziekte. In uitstrijkmonsters van vagina, rectum en conjunctivae werd tot 33 dagen na aanvang van de ziekte viraal RNA aangetoond (Rodr99, Rowe99, Bori02).

Besmettelijkheid
In de late fase van de ziekte, wanneer symptomen zoals braken, diarree, bloedingen en shock aanwezig zijn, en kort na de dood is de mate van besmettelijkheid het grootst (CDC95, Dowe99, CDC05). Zeer geringe inocula zijn voldoende om infectie te veroorzaken, vooral bij de transcutane route van infectie (Simp69, Emon77, Sanc01, Bori02).

Diagnostiek
Zie ook bijlage 6.

Zie tevens Diagnostisch Vademecum Ebola, Diagnostisch Vademecum Marburgvirus en Diagnostisch Vademecum hemorragische koortsen.

Microbiologische diagnostiek van virale hemorragische koorts
Diagnostiek van virale hemorragische koorts wordt verricht door middel van antigen-, antistof- en/of genoomdetectie. In Nederland wordt deze diagnostiek enkel uitgevoerd in het WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses Erasmus MC, Afdeling Virologie, Rotterdam. Vooraankondiging en overleg over het type materiaal, de verpakking en de wijze van transport zijn noodzakelijk.

Erasmus MC, Afdeling Virologie verzorgt, in overleg met het RIVM, voor confirmatie per direct de inzending naar het Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine in Hamburg.

Diagnostiek naar filovirusinfectie is mogelijk door middel van keeluitstrijk (PCR), neusuitstrijk (PCR), sputum (PCR), serum (serologie, PCR), feces (PCR) en urine (PCR).

Adres en telefoonnummer:
WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses
Erasmus MC, Afdeling Virologie
Unit Klinische Virologie kamer NB-1052
Wytemaweg 80
3015 CN, Rotterdam
Tel: 010-7033431

Buiten kantooruren kunt u de dienstdoende viroloog bereiken via 010-7040704.

Overige microbiologische diagnostiek
Diagnostiek naar overige ernstige infectieziekten, zoals malaria tropica en bacteriële infecties, dient onmiddellijk, maar onder bioveiligheidsniveau 3, plaats te vinden. Virusisolatie en de inzet

van kweken is bij vermoeden op virale hemorragische koorts is enkel geoorloofd onder bioveiligheidsniveau 4 en wordt in Nederland dus niet uitgevoerd (Viss02).

Interpretatie resultaten

Positieve test (ebolavirus/marburgvirus RNA aangetoond met RT-PCR; gecombineerde uitslag EMC en 2e referentielaboratorium): patiënt heeft een infectie met ebolavirus of marburgvirus.

Negatieve test (geen ebolavirus/marburgvirus RNA met RT-PCR aangetoond):

- Indien de test negatief is EN het materiaal minimaal 48 uur na ontstaan van symptomen is afgenomen, dan heeft de patiënt geen infectie met ebolavirus of marburgvirus.
- Indien het materiaal afgenomen is tijdens de eerste 48 uur na ontwikkeling van symptomen EN de patiënt heeft nog steeds symptomen passend bij ebolavirus of marburgvirus infectie, dan is een infectie met ebolavirus of marburgvirus niet geheel uitgesloten. Er dient dan een tweede materiaal afgenomen te worden minimaal 48 uur na ontstaan van symptomen en minimaal 24 uur na afname van het eerste sample.
- Indien het materiaal afgenomen is tijdens de eerste 48 uur na ontwikkeling van symptomen EN patiënt heeft geen van de symptomen meer passend bij ebolavirus of marburgvirus infectie, dan heeft de patiënt geen infectie met ebolavirus of marburgvirus.
- Bovenstaand beleid is onafhankelijk van een eventuele alternatieve diagnose.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Tot de risicogroep voor virale hemorragische koorts met een filovirus behoren personen die:

- contact hebben gehad met bloed of andere lichaamsmaterialen, -vloeistoffen of van personen of dieren die (waarschijnlijk) besmet zijn met een van deze virussen (zie Besmettingsweg);
- of in contact zijn geweest met primaten en vleermuizen in gebieden waar het ebola- of marburgvirus circuleert (zie Verspreiding in de wereld).

Verhoogde kans op ernstig beloop

Een hoge leeftijd is gerelateerd aan een grotere kans op overlijden. Tijdens de ebola-uitbraak in Kikwit in 1995 bedroeg het sterftepercentage in de leeftijdscategorie van 15- tot 29-jarigen 69%; het sterftepercentage was significant hoger, 96,5% onder ouderen met een leeftijd van >59 jaar (Sade99). De sterftepercentages bij mannen en vrouwen zijn ongeveer gelijk (Sade99).



Verhoogd risico bij zwangerschap

Slechts één patiënte uit een cohort van vijftien zwangere vrouwen overleefde infectie met Ebola Zaïre. Het sterftecijfer lag hiermee, in deze kleine onderzoeksgroep, echter niet significant hoger dan het algemene sterftecijfer gedurende de betreffende epidemie (Mupa99).

Spontane abortus en profuus vaginaal bloedverlies treden vaak op (Mupa99).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Grote delen van West-, Oost- en Centraal-Afrika behoren tot het natuurlijke verspreidingsgebied van de filovirussen (Pete04b, WHO04, WHO05). Ebola Reston, waarvan tot dusver enkel asymptomatische humane infecties zijn gerapporteerd, heeft waarschijnlijk in Azië, op de Filippijnen, zijn natuurlijk reservoir (Haye92, Pete04b). Sinds de eerste beschrijving van deze virussen, in 1967, zijn er ongeveer 2200 gevallen van filovirus-hemorragische koorts gerapporteerd. Ongeveer 1600 patiënten (70%) overleefden de infectie niet (WHO04, WHO05).

Uitbraken van filovirus-hemorragische koorts komen incidenteel in de hierboven beschreven Afrikaanse gebieden voor. Voor een overzicht van de huidige endemische gebieden, kunt u via onderstaande informatiepagina's doorklikken naar de Disease Outbreak News pagina van de WHO:

- WHO Ebola virus disease;
- WHO Marburg virus disease.

Tevens geeft de ECDC op deze website een overzicht van actuele uitbraken van zowel ebola- als marburgvirus.

Voorkomen in Nederland

In 2008 is er een importgeval met marburg geconstateerd. De patiënt was op vakantie in Oeganda, waar deze de Python Cave in Maramagambo-bos bezocht. In de Python Cave waren vleermuizen van type die elders bekend zijn met marburg. De transmissie van het marburgvirus is waarschijnlijk via de feces van de vleermuizen tot stand gekomen. De patiënt is overleden, ondanks alle mogelijk ingezette interventies. Contactopsporing en internationale samenwerking daarbij vormden een grote uitdaging (Tim09).

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie

Er zijn verschillende vaccins tegen filovirusinfectie in ontwikkeling. Enkele van deze vaccins blijken bij non-humane primaten immuniteit te bewerkstelligen.

Passieve immunisatie

Er bestaat geringe klinische ervaring met de toepassing van natuurlijke en monoklonale humane en dierlijke antistoffen gericht tegen filovirussen. Deze vorm van therapie is effectief gebleken in kleine aantallen non-humane primaten zelfs bij ziekteverschijnselen en viremie, maar nog niet klinisch toegepast.

Algemene preventieve maatregelen

Zie Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten.

Desinfectie

Conform de richtlijn Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg.

Tijdens het uitvoeren van werkzaamheden waarbij men mogelijk in contact komt met infectieus materiaal, dient men beschermende kleding te dragen volgens de (gedateerde maar nog geldende) WIP-richtlijn Virale hemorragische koortsen.

Zie ook voor het afvoeren van afval uit isolatiekamers, desinfectie van isolatiekamers en desinfectie van apparatuur de WIP-richtlijn Virale hemorragische koortsen.

Maatregelen

Meldingsplicht

Virale hemorragische koorts is een meldingsplichtige ziekte groep A2.

Dit houdt in dat reeds bij het vermoeden van de ziekte dit terstond gemeld moet worden aan de GGD. De GGD meldt telefonisch binnen 24 uur anoniem conform de Wet publieke gezondheid aan het CIb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Van een **vermoedelijke casus** wordt gesproken als voldaan wordt aan onderstaande criteria:

Klinische criteria:
Een persoon, die zich presenteert met (of voor overlijden de volgende symptomen had):

- koorts >38 ^{O}C,

EN
ten minste één van de volgende symptomen:

- ernstige hoofdpijn;
- braken, diarree, buikpijn;
- onverklaarde spontane bloedingen;
- multi-orgaanfalen.

OF:
Een persoon die plotseling en zonder verklaarbare reden is overleden.

Epidemiologische criteria:
In de 21 dagen vóór de eerste ziektedag:

- in een ebola-endemisch gebied verbleven EN hoogrisico-blootstelling,
  OF
- contact gehad met een waarschijnlijke of bevestigde ebolapatiënt EN hoogrisico-blootstelling.

Zie voor de definitie van hoogrisico-blootstelling bijlage 2.

Van een **bevestigd geval** wordt gesproken als aan bovenstaande criteria wordt voldaan,
EN ten minste één van de volgende:

- detectie van ebola-nucleïnezuur in een klinisch monster, bevestigd door sequentieanalyse, of een tweede assay met een ander genoom target;
- isolatie van ebolavirus uit een klinisch monster.

Naar aanleiding van een patiënt met marburg-hemorragische koorts in Nederland in 2008 is voor marburg-hemorragische koorts een casusdefinitie opgesteld. Deze is opgenomen in bijlage 2.
Ten tijde van de ebola-epidemie in 2014-2015 in Liberia, Guinee en Sierra Leone zijn ebolabeoordelingscriteria en een casusclassificatie opgesteld. Deze zijn eveneens opgenomen in bijlage 2.

Inschakelen van andere instanties
Men wordt verzocht om ook bij het vermoeden van virale hemorragische koorts contact op te nemen met de LCI (088-689 70 00, ook buiten kantoortijden). Indien dit nummer buiten kantoortijden onverhoopt geen gehoor geeft, dan graag de dienstdoende LCI-arts Infectieziektebestrijding op laten piepen door de meldkamer via telefoonnummer 030-2199415.

Bronopsporing
Wanneer zich meerdere gevallen van virale hemorragische koorts voordoen binnen een kort tijdsbestek of wanneer deze ziekte wordt gezien bij een persoon die niet in een periode van 21 dagen hieraan voorafgaand in een van de endemische gebieden heeft verbleven, dient bronopsporing te worden verricht (CDC01).

Contactonderzoek
Er wordt contactonderzoek verricht door het betreffende ziekenhuis en de GGD (zie bijlage 3). Alle personen die via de beschreven routes (zie Besmettingsweg) contact hadden met de patiënt dienen te worden aangemerkt als contacten. Het is raadzaam reeds bij een verdenking van virale hemorragische koorts een contactlijst aan te leggen met laag- en hoogrisicocontacten. Contacten dienen te worden geïnventariseerd vanaf de eerste ziektedag van de patiënt. Monitoring van de contacten dient te starten meteen na bevestiging van de diagnose.

Risicostratificatie vindt als volgt plaats (Swaa01, Crow02, Timen09):

Laag risico
Personen die *met beschermende maatregelen* contact hebben gehad met (infectieus materiaal van) de patiënt zoals medisch personeel. Gedurende een periode van 3 weken dienen deze personen tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Indien een temperatuur >38 ^{o}C wordt gemeten, dient men contact op te nemen met de betrokken GGD of de ziekenhuishygiënist ten behoeve van verdere evaluatie.

Hoog risico
Personen die *zonder beschermende maatregelen* contact hebben gehad met de patiënt of diens lichaamsvloeistoffen vanaf het moment dat de patiënt als infectieus kan worden beschouwd. Deze personen dienen gedurende een periode van 3 weken tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Deze personen dienen daarnaast dagelijks contact te onderhouden met de betrokken GGD of ziekenhuishygiënist. Daarnaast geldt voor hen een verbod om gedurende de monitoringsperiode het land te verlaten.

Vliegtuigcontacten
De ECDC-richtlijn *Risk assessment guidelines for disease transmitted on aircraft* beschrijft de risicostratificatie bij vliegtuigcontacten. Indien een patiënt in z’n besmettelijke periode een vliegreis heeft gemaakt dienen de volgende vliegtuigcontacten te worden vervolgd:

Laag risico vliegtuigcontacten:
- Passagiers die in alle richtingen (opzij, naar voren en achteren en diagonaal) één stoel van de patiënt verwijderd waren;
- Bemanningsleden die de sectie van het vliegtuig hebben bediend waar de patiënt zat;
- Schoonmakers die de sectie van het vliegtuig hebben schoongemaakt waar de patiënt zat.

Hoog risico vliegtuigcontacten:
- Passagiers en bemanning die direct contact hebben gehad met (mogelijk) besmet lichaamsmateriaal van de patiënt.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De volgende richtlijnen zijn van kracht wanneer een patiënt wordt verdacht van virale hemorragische koorts of wanneer deze ziekte is gediagnosticeerd:

- WIP-richtlijn Virale hemorragische koortsen;
- LCHV-richtlijn Ambulancediensten.

Om gezondheidsrisico's voor zorgpersoneel zo veel als mogelijk te beheersen, is het van belang dat goede voorlichting plaatsvindt en dat deze procedures en richtlijnen consequent worden nageleefd; hierop dient toezicht te zijn.

Beschermende kleding

- wegwerpoverall;
- mondneusmasker type FFP-2;
- oogbescherming;
- handschoenen;
- schoenbescherming;
- waterdichte schort.

Aanvullende maatregelen

Filovirussen kunnen gedurende lange tijd in de convalescentieperiode persisteren in bepaalde lichaamsmaterialen en -vloeistoffen. Het screenen van dergelijke materialen kan behulpzaam zijn bij het versoepelen van isolatiemaatregelen. De preventie van seksuele transmissie verdient speciale aandacht.

Voor spoedeisende zaken buiten kantoortijden kan men contact opnemen met de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding van het RIVM/CIb, telefoonnummer 088-689 70 00.

Wanneer een patiënt ten gevolge van virale hemorragische koorts komt te overlijden dient men contact op te nemen met de regionale inspecteur voor de gezondheidszorg, 070-3405979 of 06-57544811.

Ontslagcriteria

Internationaal worden verschillende criteria voor ontslag uit het ziekenhuis gehanteerd. Het (nog) niet of nauwelijks voorhanden zijn van goede gegevens over de viral load in semen, speeksel, faeces en urine in relatie tot besmettelijkheid draagt daar uiteraard aan bij.

Op basis van de ervaringen met de ebolapatiënt in december 2014, is de huidige consensus in Nederland dat ontslag uit het ziekenhuis of overplaatsing naar een verpleegafdeling kan plaatsvinden als de PCR op plasma en serum twee keer negatief is, waarbij de bloedmonsters minstens 24 uur apart van elkaar zijn afgenomen én indien de PCR op faeces, urine en speeksel negatief is. Indien de PCR op plasma en serum bij herhaling negatief is, maar de PCR op faeces, urine en/of speeksel niet, wordt in overleg tussen de behandelaren, LCI en virologisch laboratorium van het EMC het ontslagbeleid bepaald.

Vanwege de mogelijke lange duur van virale uitscheiding in semen worden de behandelaren verzocht om nadrukkelijk aandacht te besteden aan de preventie van seksuele overdracht.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Op geleide van besmettelijkheid van de patiënt kan wering van werk, school of kinderdagverblijf, ook na herstel van de ziekte, overwogen worden.

Profylaxe & Behandeling

Post-expositie profylaxe

Wanneer een persoon mogelijk contact heeft gehad met infectieus materiaal, zoals omschreven in paragraaf Besmettingsweg, dient men de volgende procedure te volgen (CDC05);

- onmiddellijk reinigen van het betreffende lichaamsoppervlak:
  huid: wassen met ruime hoeveelheden water en zeep; hierbij moet worden voorkomen dat andere lichaamsdelen, met name conjunctivae en mucosa, met het spoelwater in contact komen;
  mucosa en conjunctivae: spoelen met ruime hoeveelheden water of oogspoelvloeistof. Bij het spoelen van een oog moet worden voorkomen dat het andere oog met het spoelwater in contact komt.
- applicatie van een desinfectans wanneer dit mogelijk is;
- er is geen onderzoek bij de mens gedaan waarin geen PEP werd vergeleken met wel PEP na blootstelling aan EVD. Wel is het vaccin rVSV-ZEBOV gebruikt als PEP binnen 4 dagen na blootstelling aan een patiënt met EVD in de kliniek, waarna geen infecties optraden (Davis, 2020). Een gerichte aanbeveling over het gebruik van een vaccin of antiviraal middel en/of het tijdsinterval na blootstelling waarna toediening ervan niet meer zinvol is, is niet te maken. Het niet beschikbaar zijn van middelen is daarnaast een complicerende factor. Zie bijlage 5b voor post-expositieprofylaxe marburg.

Behandeling

De WHO heeft een nieuwe behandelingsrichtlijn gepubliceerd in augustus 2022. Daarin wordt een aanbeveling gedaan voor de behandeling van PCR-bewezen EVD veroorzaakt door het Ebolavirus Zaïre met Ebanga (mAb114; ansuvimab) of Inmazeb (REGN-EB3: een cocktail van 3 monoklonale antistoffen atoltivimab, maftivimab en odesivimab). Deze aanbeveling geldt ook voor neonaten van 7 dagen of jonger van wie de moeder bewezen EVD heeft.

Het zijn allebei intraveneuze middelen die zo spoedig mogelijk na vaststellen van de diagnose in een eenmalige dosis moeten worden toegediend naast de standaard ondersteunende therapie bij deze ernstig zieke patiënten. Voor een toedieningsschema, zie het WHO-document.

Voor achtergrondinformatie over de monoklonale antistoffen en de onderbouwing van het WHO-advies, zie bijlage 5a.

Voor meer achtergrondinformatie voor marburg, zie bijlage 5b.

Historie

De filovirussen marburg- en ebolavirus veroorzaken een zeer ernstige vorm van hemorragische koorts die gepaard gaat met een grote sterfte. Vanwege de hoge virulentie, de afwezigheid van effectieve therapie en het gegeven dat transmissie via aerosolen plaats kan vinden, worden de filovirussen geclassificeerd onder bioveiligheidsniveau 4 (Sanc01, Jahr03).

Het marburgvirus werd in 1967 geïsoleerd tijdens een uitbraak van hemorragische koorts onder werknemers van laboratoria in Marburg, Frankfurt en Belgrado. Het virus bleek afkomstig te zijn van een zending apen uit Oeganda, die in deze laboratoria werden gebruikt in het productieproces van vaccins. In totaal raakten 25 laboratoriumwerkers geïnfecteerd en vonden er 6 secundaire infecties plaats. 7 personen, allen laboratoriumwerkers, stierven aan de infectie. In de daaropvolgende periode werden in verschillende Afrikaanse landen sporadisch gevallen van marburg-hemorragische koorts gemeld. In de periode 1998-2000 vond er in de Democratische Republiek Congo een epidemie plaats waarbij 154 ziektegevallen werden gemeld, 128 patiënten stierven. Enkele jaren later, in 2004-2005, deed zich in Angola een epidemie voor met een vergelijkbare omvang (Pete04a, WHO05). In Nederland en in Europa is

er één geval van marburg bekend. Het betrof een importgeval. De patiënt is overleden (Tim09).

In 1976 werd uit materiaal van patiënten in een gebied nabij de Congolese rivier Ebola een tweede filovirus geïsoleerd, dat zou worden vernoemd naar deze rivier. In dat jaar vonden er twee ebola-hemorragischekoortsepidemieën plaats: in Soedan (284 gerapporteerde patiënten, 53% sterfte) en in het toenmalige Zaïre, de huidige Democratische Republiek Congo (318 gerapporteerde patiënten, 88% sterfte). Later bleken deze epidemieën door twee verschillende ebolaspecies te zijn veroorzaakt. Deze beide species, Ebola Sudan en Ebola Zaïre, veroorzaakten in latere jaren meerdere epidemieën in verschillende Afrikaanse landen. De omvang van deze epidemieën varieerde van enkele tientallen tot meer dan vierhonderd geïnfecteerde personen. De gerapporteerde sterfte ligt tussen 40 en 90%(Pete04a, WHO04).

Literatuur

- https://ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/ebola-and-marburg-fevers/threats-and-outbreaks/ebola-outbreak-DRC-geographical-distribution. Alimonti Evaluation of transmission risks associated with in vivo replication of several high containment pathogens in a biosafety level 4 laboratory. Scientific reports. 2014
- Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. JAMA 2002;287:2391-2405.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, et al. BICHAT guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. Eurosurveillance 2004;9:1-8.
- Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. Antiviral Research 2002;54:1-17.
- Bray M, Geisbert TW. Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1560-1566.
- Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. J Infect Dis 1999;179:S284-287.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR 1988;37:1-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. MMWR 1995;44:475-479.
- Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. MMWR 2001;50:893-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for managing patients with suspected viral hemorrhagic fever in U.S. hospitals. May 19, 2005. Geraadpleegd 10-11-2005.
- Centers for Disease Control ans Prevention (CDC). Review of Human-to-Human Transmission of Ebola Virus October 2014
- Choi et al, Emerging targets and novel approaches to Ebola Virus prophylaxis and treatment, BioDrugs, 2013 27: 565-583
- Colebunders R, Van Esbroeck M, Moreau M, Borchert M. Imported viral haemorrhagic fever with a potential for person-to-person transmission: review and recommendations for initial management of a suspected case in Belgium. Acta Clin Belg. 2002;57:233-40.
- College voor zorgverzekeraars. Diagnostisch Kompas. Geraadpleegd 04-11-2005.
- Daddario-DiCaprio KM, Geisbert TW, Ströher U, Geisbert JB, Grolla A, Fritz EA, et al. Postexposure protection against Marburg haemorrhagic fever with recombinant vesicular stomatitis virus vectors in non-human primates: an efficacy assessment. Lancet 2006;367:1399-404.
- Dowell SF, Makunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rolin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic

of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999;179:S87-91.
- Emond RT, Evans B, Bowen ET, Lloyd G. A case of Ebola virus infection. BMJ 1977;2:541-544.
- Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768): 849-62.
- Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Klenk HD. The glycoproteins of Marburg and Ebola virus and their potential roles in pathogenesis. Arch Virol Suppl 1999;15:159-69.
- Feldmann H, Wahl-Jensen V, Jones SM, Stroher U. Ebola virus ecology: a continuing mystery. Trend Microbiol 2004;12:433-437.
- Feldmann H, Jones SM, Schnittler HJ, Geisbert T. Therapy and profylaxis of Ebola virus infections. Curr Opin Investig Drugs 2005;6:823-30.
- Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, Trappler B, Clausen L, Meyers AM. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. Br Med J 1975;4:489-493.
- Haas WH, Breuer T, Pfaff G, Schmitz H, Kohler P, Asper M, et al. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. CID 2003;36:254-1258.
- Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, del Rosario RA, Miranda ME, Manaloto CR, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Phillipines caused by an Ebola-related filovirus. Am J Trop Med Hyg 1992;46:664-71.
- Hensley LE, Jones SM, Feldmann H, Jahrling PB, Geisbert TW. Ebola and Marburg viruses: pathogenesis and development of countermeasures. Curr Mol Med 2005;8:761-72.
- Jaax N, Jahrling P, Geisbert T, et al. Transmission of Ebola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. *The Lancet.* Dec 23-30 1995;346(8991-8992):1669-1671.
- Jaax NK, Davis KJ, Geisbert TJ, Vogel P, Jaax GP, Topper M, et al. Lethal experimental infection of rhesus monkeys with Ebola-Zaïre (Mayinga) virus by the oral and conjunctival route of exposure. Arch Pathol Lab Med 1996;120:140-155.
- Jahrling PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Filoviruses and arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, et al., editors. Manual of clinical microbiology. Achtste editie. Washington DC: ASM Press, 2003: 1570-1582.
- Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. Int J Exp Pathol 1995;76:227.
- Kudoyarova-Zubavichene NM, Sergeyev NN, Chepurnov AA, Netesov SV. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infections. JID. 1999;179:S218-23.
- Leroy EM, Baize S, Debre P, Lansoud-Soukate J, Mavoungou E. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. Clinical and Experimental Immunology 2001;124:453-60.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature 2005;438:575-6.
- Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. Lancet Infect Dis 2004;4:487-98.
- Mupapa K, Mukundu W, Bwaka MA, Kipasa M, De Roo A, Kuvula K, et al. Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. J Infect Dis 1999;179:S11-12.
- Maruyama T, Parren PWHI, Sanchez A, Rensink I, Rodriguez LL, Khan ASK. Recombinant human monoclonal antibodies to Ebola virus. JID 1999;179:S235-39.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, et al. Praktijkrichtlijn: Verzending en vervoer van biologische materialen bestemd voor humane of dierlijke diagnostiek. 2005.
- Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection control. Arch Virol 1996;11:141-68.
- Peters CJ. Marburg and Ebola virus hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Zesde editie. New York: Churchill Livingstone, 2004a: 2057-2060.

- Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. Emerging Infectious Diseases 2004b;10:40-47.
- Pigot DC. Hemorragic fever viruses. Crit Care Clin 2005;21:765-83.
- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Delicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM. The natural history of Ebola virus in Africa. Microbes and Infection 2005;7:1005-1014.
- Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, Trappier SG, Sanchez A, Bressler D, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of Congo, 1995. J Infect Dis 1999;179:S170-176.
- Roels TH, Bloom AS, Buffington J, Muhungu GL, MacKenzie WR, Khan AS. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179:S92-7.
- Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Mukunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179:S28-35.
- Sadek RF, Khan AS, Stevens G, Peters CJ, Ksiazek TG. Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: determinants of survival. J Infect Dis 1999;179:S24-27.
- Sanchez A, Khan AS, Zaki SR, Nabel GJ, Ksiazek TG, Peters CJ. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, et al., editors. Fields virology. Vierde editie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1279-1304.
- Shu HL, Siegert R, Slenczka W. The pathogenesis and epidemiology of the “Marburg-virus” infection. Ger Med Mon. 1969;14:7-10.
- Simons C, Wu Q, Htar TT. Recent advances in antiviral nucleoside and nucleotide therapeutics. Curr Top Med Chem 2005;5:1191-203.
- Simpson DI. Marburg agent disease. Trans R Soc Trop Med Hyg 1969;63:303-309.
- Slenczka WG. The Marburg virus outbreak of 1967 and subsequent episodes. Curr Top Microbiol Immunol 1999;235:49-75.
- Ströher U, Feldmann H. Progress towards the treatment of Ebola haemorrhagic fever. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:1523-1535.
- Swaan CM, Veldkamp PJ, Broek PJ van den, Wijnands S. Contactonderzoek bij een patiënt met Lassakoorts. Infect Bull 2001;12:223-7.
- Swaan CM, Broek PJ van den, Wijnands S, Steenbergen JE van. Management of viral hemorrhagic fever in the Netherlands. Eurosurveillance 2002;7:48-50.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. Emerg Infect Dis 1996;2:321-325.
- Timen et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. Emerging infectious diseases. Augustus 2009.
- Timen, A., M. P. Koopmans, et al. (2009). "Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherland." Emerg Infect Dis 15(8): 1171-1175.
- Towner JS, Pourrut X, Albarino CG, Nkogue CN, Bird BH, Grard G, et al. Marburg virus infection detected in a common African bat. PLoS ONE 2007;2:e764.
- Veldkamp PJ, Schippers EF. Een man met fatale Lassa-koorts na een verblijf in Sierra Leone. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:2201-2203.
- Visser LG, Schippers EF, Swaan CM, Broek PJ van den. Hoe te handelen bij een patiënt met aanwijzingen voor een besmettelijke virale hemorragische koorts. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:2183-2188.
- Wauquier N, et al. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Oct 5;4(10).
- Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, Leung A, Smith G, Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. Scientific Reports. 2012;2:811.

- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Strikte isolatie. Januari 2001a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Aërogene isolatie. Januari 2001b.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Hygiënische maatregelen bij virale hemorrhagische koortsen. Maart 2004a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Infectiepreventie ten behoeve van de ambulancesector. April 2004b.
- World Health Organization (WHO). Ebola haemorrhagic fever. Fact sheet no. 103. May, 2004. Geraadpleegd 27-12-05.
- World Health Organization (WHO). Marburg haemorrhagic fever. Fact sheet. March, 2005. Geraadpleegd op 27-12-05.
- Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, Goldsmith CS, Ferebee T, Katshitshi J. A novel immunohistochemical assay for detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. J Infect Dis 1999a;179:S36-47.
- Zaki SR, Goldsmith CS. Pathologic features of filovirus infections in humans. Curr Top Microbiol Immunol 1999b;235:97-116.