



Bijlage 5b. Behandeling marburgvirusinfectie

Achtergrondinformatie behandeling

Er is geen specifieke therapie voorhanden voor patiënten met marburgvirusinfectie. Behandeling is ondersteunend, gericht tegen de gevolgen van virusinfectie.

Specifieke antivirale middelen

- Van de antivirale middelen zou ribavirine (dat sommige RNA-virussen in replicatie kan remmen) in aanmerking komen, maar het middel heeft geen activiteit tegen marburgvirusinfectie (Bray 2002).
- Antistoffen verkregen uit reconvalescentieserum hebben geen effect op de overleving van patiënten met marburgvirusinfectie (Sadek 1999, Jahrling 2007). Hetzelfde geldt voor polyvalente of monoklonale antistoffen tegen ebolavirus (Oswald 2007). Er is geen hyperimmuuserum beschikbaar.
- Interferon-alpha is effectief bevonden in een muizenmodel van post-expositieprofylaxe, maar in een primatenmodel had Interferon-alfa2b slechts een gering vertragend effect op ziektemanifestaties (Jahrling 1999, Bray 2001, persoonlijke communicatie).
- In ontwikkeling zijn siRNA en afgeleide antisense oligomere moleculen, maar er is vooralsnog alleen nog maar onderzoek in de cavia en delivery systemen voor humane toepassing zijn niet voorhanden (Geisbert 2006, persoonlijke communicatie).

Ondersteunende therapie

Continue infusie van recombinant humaan geactiveerd proteïne C (Xigris; 2 mg/m²/uur voor 7 dg) heeft het ziektebeloop vertraagd bij eerste beproeving in een primatenmodel van ebolavirusinfectie (Hensley 2007), maar beïnvloedt de mortaliteit nauwelijks. Het effect op ebola is groter dan op marburg (persoonlijke communicatie). Toediening van Xigris is gecontra-indiceerd bij trombocytopenie en zonder stringente controles veroorzaakt het mogelijk meer bloedingen dan het voorkomt.

Deze informatie is een samenvatting van literatuur en afkomstig uit telefonisch overleg gevoerd met filovirusexperts van USAMRIID/Fort Detrick, NIH en Public Health Canada (Heinz Feldmann, Tom Geisbert, Frank Plummer, Gary Nabel, e.a.).

Postexpositieprofylaxe marburgvirusinfectie

Achtergrond

Het rVSV MARVGP is een levend recombinant vesiculair stomatitis virus (VSV) waarvan het oppervlakte-glycoproteïnen vervangen is door het Marburgvirus-oppervlakte-glycoproteïne gen. Het rVSV (VSVΔG/MARVGPmusoke) brengt het oppervlakteglycoproteïne van het marburgvirusstam musoke tot expressie. Het vaccin heeft in de post-exposure setting goede activiteit in muizen en in een niet-humaan primatenmodel, dat wil zeggen, als het kort na de blootstelling aan MARV (binnen uren) toegediend wordt (Jones 2005, Daddario 2006, Feldman 2007). Bij een langere termijn (>1-2 dagen) tussen accident en vaccinatie neemt het beschermende effect af met ongeveer 50%. Het MARVGPmusoke-vaccin biedt eveneens bescherming tegen MARVGPpopp.

Een DNA-viraalvectorvaccin dat codeert voor glycoproteïne van het marburgvirus is getest in een fase-I onderzoek in mensen. In een primatenmodel beschermt het vaccin tegen overlijden, maar het immunisatieschema neemt 4 maanden in beslag.

Toepassing

Met nadruk is gesteld dat het een experimenteel vaccin betreft, dat niet op toxicologie getest is in mensen, en beperkt in proefdieren. Het is letterlijk een labbench-prepared vaccin voor dierexperimenten, en voldoet geenszins aan eisen te stellen aan een clinical grade vaccin.

Over de voor- en nadelen van toepassing van dit labbench-vaccin in de post-exposure profylaxe setting kan kort of lang gesproken worden. Na zorgvuldige afweging in samenspraak met deskundigen (de makers van het vaccin inbegrepen) heeft de IRB/CME LUMC besloten dat dit rVSV aangeboden mag worden indien er zekerheid bestaat over recente (d.i. <12 uren) bloed of mucosale expositie aan bekend (geobserveerde expositie aan bloed met aangetoonde marburgviraemie, bijv. bloedspat van patiënt in oog hulpverlener) MARV-viraemisch materiaal.

Het DNA-viraal vector vaccin zou niet in de huidige setting, maar eventueel voor een 'derde' golf een mogelijke optie zijn.

In het LUMC is een protocol opgesteld om rVSV-toediening in de post-expositie setting mogelijk te maken, rekening houdend met de noodzaak tot juiste (ecologische) inperking van virale shedding van rVSV (immers, het betreft een experimenteel recombinant levend virus vaccin dat tenminste pathogeen is voor dieren), en uiteraard om te voldoen aan een eventuele marburgvirusinfectie.

Deze informatie is een samenvatting van literatuur en afkomstig uit telefonisch overleg met filovirusexperts van USAMRIID/ Fort Detrick, NIH en Public Health Canada (Heinz Feldmann, Tom Geisbert, Frank Plummer, Gary Nabel, e.a.).

Literatuur

- Bray M. The role of the Type I interferon response in the resistance of mice to filovirus infection. *J Gen Virol.* 2001 Jun; 82(Pt 6): 1365-73.
- Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. *Antiviral Res.* 2002 Apr; 54(1): 1-17.
- Daddario-DiCaprio KM, Geisbert TW, Ströher U, Geisbert JB, Grolla A, Fritz EA, Fernando L, Kagan E, Jahrling PB, Hensley LE, Jones SM, Feldmann H. Postexposure protection against Marburg

- haemorrhagic fever with recombinant vesicular stomatitis virus vectors in non-human primates: an efficacy assessment. *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1399-404.
- Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, Bray M, Fritz EA, Fernando L, Feldmann F, Hensley LE, Geisbert TW. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog*. 2007 Jan;3(1):e2.
 - Geisbert TW, Hensley LE, Kagan E, Yu EZ, Geisbert JB, Daddario-DiCaprio K, Fritz EA, Jahrling PB, McClintock K, Phelps JR, Lee AC, Judge A, Jeffs LB, MacLachlan I. Postexposure protection of guinea pigs against a lethal ebola virus challenge is conferred by RNA interference. *J Infect Dis*. 2006 Jun 15;193(12):1650-7. Epub 2006 May 10.
 - Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, Daddario-DiCaprio KM, Cassell GH, Jahrling PB, Geisbert TW. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196 Suppl 2:S390-9.
 - Jahrling PB, Geisbert JB, Swearingen JR, Larsen T, Geisbert TW. Ebola hemorrhagic fever: evaluation of passive immunotherapy in nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196 Suppl 2:S400-3.
 - Jahrling PB, Geisbert TW, Geisbert JB, Swearingen JR, Bray M, Jaax NK, Huggins JW, LeDuc JW, Peters CJ. Evaluation of immune globulin and recombinant interferon-alpha2b for treatment of experimental Ebola virus infections. *J Infect Dis*. 1999 Feb;179 Suppl 1:S224-34.
 - Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, Klenk HD, Sullivan NJ, Volchkov VE, Fritz EA, Daddario KM, Hensley LE, Jahrling PB, Geisbert TW. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med*. 2005 Jul;11(7):786-90.
 - Oswald WB, Geisbert TW, Davis KJ, Geisbert JB, Sullivan NJ, Jahrling PB, Parren PW, Burton DR. Neutralizing antibody fails to impact the course of Ebola virus infection in monkeys. *PLoS Pathog*. 2007 Jan;3(1):e9.
 - 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 Feb;179 Suppl 1:S24-7.