



Bijlage 5a. Behandeling ebola

Onderbouwing WHO richtlijn voor antivirale therapie

In de WHO-richtlijn werd er naast de aanbeveling voor behandeling met mAb114 of REGN-EB3 ook afgeraden te behandelen met intraveneus remdesivir (een nucleotide analoog RNA-polymerase remmer die gedurende 14 dagen dagelijks moet worden toegediend) of met ZMapp (een cocktail van 3 monoklonale antistoffen: 2G4, 4G7 en 13C6) als 3 intraveneuze doses gedurende 6 dagen (dag 0, 3, 6). ZMapp was eerder onderzocht bij 72 patiënten in West-Afrika in het PREVAIL II onderzoek (Davey, 2017). In de ZMapp arm overleden 8/36 en in de standaardzorg arm 13/35. Dit verschil was niet significant, zodat het klinisch voordeel van ZMapp in aanvulling op standaard ondersteunende therapie onzeker bleef.

De onderbouwing van het WHO behandeladvies is gebaseerd op resultaten van de PALM trial (Mulangu, 2019) in DRC waarin bij 681 patiënten deze 4 behandelingen werden vergeleken in aanvulling op standaardzorg (o.a. vochttoediening). Van de patiënten had 25% al een Ebola vaccin (ZEBOV rVSV) gekregen, alhoewel het merendeel (61%) korter dan 10 dagen voor start van symptomen. De mortaliteit op dag 28 was 35.1% (mAb114) versus 49.7% (ZMapp); 33.5% (REGN-EB3) versus 51.3% (ZMapp). In de remdesivir arm was mortaliteit 53.1%. MAb114 en REGN-EB3 verkorten waarschijnlijk de tijd tot virale klaring niet of slechts minimaal. Een kortere duur van symptomen, lage virale load en lage creatinine/transaminase waarden dragen ook bij aan een lagere mortaliteit. Als de patiënt zich presenteerde in het behandelcentrum, bleek dat elke extra dag bij presentatie na de start van symptomen het risico op overlijden met 11% deed toenemen. In een subgroep analyse was mortaliteit bij alle subgroepen – oudere leeftijd, hoge of lage virale load (o.b.v. Ct-waarde), eerdere ebolavaccinatie of lange duur van symptomen – lager als behandeld werd met Mab114 of REGN-EB3. Daarom wordt één van beide middelen aanbevolen voor alle patiënten met EVD door Zaïre ebolavirus. Neonaten hebben een hoog risico op transmissie vanuit een geïnfecteerde moeder en mortaliteit bij neonaten is zeer hoog, zodat deze behandelaanbeveling ook geldt voor neonaten van 7 of minder dagen oud zonder dat eerst bevestiging van EVD bij de neonaat per se nodig is.

Monoklonale antistoffen: therapeutische breedte en bijwerkingen

Zowel mAb114 als REGN-EB3 bevatten neutraliserende antistoffen die binden aan het glycoproteïne van Ebolavirus Zaïre, waarbij de epitopen onderling verschillen. Het is onbekend of deze middelen ook effectief de andere Ebolavirussen (Bundibugyo virus, Sudan virus en Taï Forest virus) neutraliseren. Het glycoproteïne van Sudan virus verschilt substantieel met dat van het Zaïre virus, zodat onzeker is of de bestaande monoklonale antistoffen kruis-reactiviteit hebben (Milligan, 2022). Er is alleen dierproefdata met andere monoklonale

antistoffen dan bovenstaande waarin brede effectiviteit tegen alle ebolavirus-species kon worden aangetoond (Milligan, 2022). Daarin werd bij 3 makaken bij toediening op dag 4 en 7 na intramusculaire blootstelling aan Sudan virus bijna volledige bescherming tegen ziekte en snelle daling van viremie aangetoond.

Er is nog weinig duidelijkheid over het risico op ernstige bijwerkingen, maar er zijn fase 1-onderzoeken van mAb114 waarbij slechts milde bijwerkingen optraden bij slechts een deel van de toegediende personen (Gaudenski, 2019).

Monoklonale antistofbehandeling wordt overigens bij veel ziekten zonder veel bijwerkingen toegediend (bij o.a. COVID-19).

Literatuur

Davey RT Jr, Nordwall J, Proschan MA; Prevail II Study Team. Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16; 376(7): 700-701. Davis C, Tipton T, Sabir S, Aitken C, Bennett S, Becker S, Evans T, Fehling SK, Gunson R, Hall Y, Jackson C, Johanssen I, Kieny MP, Mcmenamin J, Spence E, Strecker T, Sykes C, Templeton K, Thorburn F, Peters E, Henao Restrepo AM, White B, Zambon M, Carroll MW, Thomson EC. Postexposure Prophylaxis With rVSV-ZEBOV Following Exposure to a Patient With Ebola Virus Disease Relapse in the United Kingdom: An Operational, Safety, and Immunogenicity Report. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 31; 71(11): 2872-2879.

Gaudenski MR, Coates EE, Novik L, Widge A, Houser KV, Burch E, Holman LA, Gordon IJ, Chen GL, Carter C, Nason M, Sitar S, Yamshchikov G, Berkowitz N, Andrews C, Vazquez S, Laurecot C, Misasi J, Arnold F, Carlton K, Lawlor H, Gall J, Bailer RT, McDermott A, Capparelli E, Koup RA, Mascola JR, Graham BS, Sullivan NJ, Ledgerwood JE; VRC 608 Study team. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody mAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study. *Lancet.* 2019 Mar 2; 393(10174): 889-898.

Milligan JC, Davis CW, Yu X, Ilinykh PA, Huang K, Halfmann PJ, Cross RW, Borisevich V, Agans KN, Geisbert JB, Chennareddy C, Goff AJ, Piper AE, Hui S, Shaffer KCL, Buck T, Heinrich ML, Branco LM, Crozier I, Holbrook MR, Kuhn JH, Kawaoka Y, Glass PJ, Bukreyev A, Geisbert TW, Worwa G, Ahmed R, Sapphire EO. Asymmetric and non-stoichiometric glycoprotein recognition by two distinct antibodies results in broad protection against ebolaviruses. *Cell.* 2022 Mar 17; 185(6): 995-1007.

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ; PALM Writing Group, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolkski M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettinger N, Vallée D, Nordwall J; PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12; 381(24): 2293-2303.