

Ebola: virus, tauti, leviäminen – ja varautuminen Suomessa

Ebolavirus on afrikkalaisten hedelmälepakoiden virus. Se on ainakin parikymmentä dokumentoitua kertaa tarttunut ihmiseen ja muodostanut rajoittuneita tartuntaketjuja ihmisistä toiseen ja aiheuttanut vakavia yleisinfektioita, usein verenvuotokuumeoirein. Ebolavirussukuun kuuluu viisi erillistä viruslajia, joista neljän on kuvattu aiheuttaneen ihmiselle infektion ja kolmen epidemioita (kuolleisuus 25–90 %). Nykyinen epidemia alkoi joulukuussa 2013, ilmeisesti kaksivuotiaasta lapsesta Guineassa ja levisi myös naapurimaihin Liberiaan ja Sierra Leoneen. Epidemian aiheuttaja on zoonoottisen lajisiirtymän tehnyt zaire-viruskanta. Epidemia on aiheuttanut 25.10.2014 mennessä epidemia-alueella yhteensä 10 114 dokumentoitua sairaustapausta ja 4 912 kuolemaa (49 %). Lisäksi varsinaisen epidemia-alueen ulkopuolella on todettu yksittäisiä tartuntoja 20 Nigeriassa, yksi Senegalissa, kaksi Yhdysvalloissa ja yksi Espanjassa. Terveydenhuollon työntekijöiden tartuntoja on WHO:n mukaan todettu 450, ja heistä on menehtynyt 244 (54 %). Nigeriassa ja Senegalissa ei ole todettu uusia tartuntoja yli kuu-kauteen. Tämän suuren epidemian lisäksi eri Zaire-ebolaviruskannan aiheuttama erillinen epidemia on havaittu Kongon demokraattisessa tasavallassa elokuussa 2014 (70 tapausta, 42 kuolemaa).

Ebolavirus tarttuu lähikontaktissa sairastuneiden ja kuolleiden ruumiineritteiden tai veren joutuessa limakalvolle tai rikkoutuneelle iholle. Vaikka taudin torjuntaan on periaatteessa keinoja, ovat alkeelliset hygieeniset olot, tartunnalle altistavat hautajaisrituaalit ja terveydenhuollon infrastruktuurin riittämättömyys yhdessä henkilösuojaimien puutteen ja yleisen

viranomaisiin kohdistuvan epäluottamuksen myötä edistäneet taudin leviämistä. Ensimmäistä kertaa epidemia on päässyt leviämään myös asutuskeskuksissa ja pääkaupunkialueille. Tällä hetkellä arvioidaan yhden potilaan tartuttavan noin kaksi lisää. Myös länsimaissa ebolavirustartunnan torjunnassa keskeistä on epäilyn ja oireiden tunnistaminen, potilaan eristäminen, nopea diagnostiikka, kontaktien jäljitys ja altistuneiden aktiivinen seuranta sekä terveydenhuollon henkilöstön suojaaminen; erityisesti kontaminoituneiden suojaamisen oikeaoppinen riisuminen.

Tauti itää 2–21 päivää ja johtaa joko monielinvaurioon ja kuolemaan tai toipumiseen yleensä toisella sairausviikolla. Tautiin ei ole rokotetta eikä käypää spesifistä hoitoa – ainoastaan kokeellisia lääkkeitä – joista useimmista ei ole tehty edes ensimmäisen vaiheen tutkimuksia. Hoidossa keskeistä on ollut oireiden lievittäminen ja nestetasapainosta huolehtiminen. Taudin diagnostiikka perustuu geenimonomistumenetelmiin, joskin antigenin osoitus on periaatteessa mahdollista. Myöhemmässä vaiheessa mahdollisia ovat vasta-ainetestit. Suomessa on ohjeistettu ebolaan sairastuneeksi epäillyn hoitoa ja diagnostiikkaa jo vuosia. Ohjeet ja käytännöt on päivitetty kesän 2014 aikana, ja tilanteita on myös harjoiteltu ja harjoitellaan toistuvasti. Diagnostiset näytteet tutkitaan HUSLABissa geenimonomistumenetelmin sekä lähetetään varmistettavaksi Tukholmaan.

Pyrimme kuvaamaan tärkeimmän perustiedon ebolaviruksesta, sen ominaisuuksista ja kierrosta, tarttumisesta, kliinisestä kuvasta, diagnostiikasta ja torjuntatoimista sekä epidemiologiaa – myös Länsi-Afrikan-epidemian osalta – sekä Suomen varautumista siltä osin kuin tilanne on tiedossa lokakuussa 2014. Koska epidemia etenee ja osa tiedosta ja oh-

jeistuksesta tulee vanhenemaan, muuttumaan ja päivittymään, näiltä osin pyritty tarjoamaan linkkejä ajan tasalla oleville eri organisaatioiden sivustoille (THL, ECDC, CDC, WHO, NEJM, ProMed).

Filovirusten lyhyt historia

Ensimmäiset havainnot ebolaviruksesta tehtiin vuonna 1976 Yambukun kylässä lähellä Ebola-jokea Zairen (nykyinen Kongon demokraattinen tasavalta) verenvuotokuume-epidemian selvityksen yhteydessä. Noin vuosikymmen aikaisemmin länsimainen lääketiede oli jo kohdannut ensimmäisen filoviruksen, kun Marburgissa ja Belgradissa sijaitsevista tutkimuslaboratorioissa, joissa käytettiin apinoiden soluviljelmää, levisi tappava epidemia Ugandasta tuotujen apinoiden kudoksista (TAULUKKO 1). Nämä virukset eristettiin soluviljelmissä, ja niiden havaittiin olevan elektronimikroskopiassa pitkiä matomaisia viruksia. Morfologiansa vuoksi nykyinen virustaksonomia luokitteleeekin nämä filovirusten (eli ”nauhavirusten”) heimoksi, johon kuuluvat erilliset marburg- ja ebolavirussuvut (uuden cuevavirussuvun ohella). Sittemmin yksittäisiä filovirustapauksia tai epidemioita on ilmennyt eri puolilla Saharan eteläpuolista Afrikkaa, ja niihin on liittynyt usein yli 50–90 % kuolleisuus (TAULUKKO 1).

Laajin ennen nykyistä epidemiaa sattui vuonna 2000 Ugandassa, jossa sudanvirukseen sairastui 425 henkilöä ja heistä 53 % kuoli (1). Marburgvirus on myös aiheuttanut vastaavanlaisia yksittäisiä tapauksia tai epidemioita, laajimpana Angolan epidemia 2004–2005, jossa kuoli 227 ihmistä. Jotkin tapaukset liittyivät kontaktiin muihin kädellisiin tai lepakoihin, ja filovirusten todennäköinen reservoaari hedelmälepakoissa kuvattiin 2005 (2). Kymmenen vuoden etumatka marburgin löytämisessä 1967 aiheutti ilmeisesti kuitenkin sen, että Neuvostoliiton Biopreparat-projektissa ehdittiin tehdä tehokkaimmin tappava aseistettava bioasemuoto valmiiksi juuri marburgviruksesta, mutta ei ebolaviruksesta, ennen kuin projekti todennäköisesti lopetettiin

Ebolaviruksen ominaisuudet ja lisääntymiskierto

Filovirusten genomi ja koodausstrategia on samantapainen kuin muillakin virusheimoilla, joilla on negatiivisäikeinen, yksiosainen RNA-genomi (kuten esimerkiksi tuhkarokko- ja rabiesviruksillakin). Viruspartikkelissakin mukana oleva RNA-polymeraasi (L) lukee 19 kiloemäksen RNA-genomista toisaalta viruksen kuudesta geenistä seitsemän erillistä lähetti-RNA:ta, toisaalta kopioi genomille vastinjuosteen ja sille taas lisää RNA-juosteita eli virusgenomeja. Viruspartikkelit ovat kaikista selkärankaisten viruksista suurimpia, pleomorfisia ja pituudeltaan erikokoisia mutta voivat yltää yli mikrometriin, ja leveys on noin 80 nanometriä (KUVA 1).

Nukleokapsidiproteiinia (NP) tarvitaan suojaamaan ja pakkaamaan RNA:ta, ja se muodostaa yhdessä RNA-polymeraasin (L) sekä VP (virion-proteiini) 35:n ja VP30:n kanssa toiminnallisen replikaasi-transkriptaa-sikompleksin eli RNA:ta kopioivan koneiston. Vaippaproteiini (GP) muodostaa trimeerejä ja pilkkoutuu furiniin avulla kahteen osaan. GP1 tunnistaa reseptoria, jollaisena on raportoitu viruksen sitoutumista edistävien C-tyypin lektiinien (D-SIGN, DC-SIGN) ohella limakalvoilla yleisesti esiintyvä TIM-1, (T-cell immunoglobulin and mucin domain 1) (4), mutta solupinnan reseptoreita voi vielä olla löytymättä. Tämän jälkeen virus pääsee endosomeihin muun muassa makropinosytoosilla, fuusioi membraaninsa G2-proteiinin avulla endosomin membraaniin ja vapauttaa replikaatiokoneistonsa ja RNA-genominsa sytoplasmaan.

Tämä kuitenkin edellyttää ensin endosomissa G1:n pilkkomista katepsiineilla ja sen jälkeen interaktiota kolesterolisiirtäjäproteiini NPC1:n (Niemann-Pick C1) kanssa (5, 6), joka toimii filovirusten eräänlaisena endosomi- tai lysosomireseptorina. Esimerkiksi Niemann-Pickin tautia sairastavien soluissa, joissa ei ole funktionaalista NPC1:tä, virukset pakkautuvat endosomiin eivätkä pääse infektoimaan solua. Virusvaippaproteiini on voimakkaasti glykolysoitu, ja glykoproteiinige-

TAULUKKO 1. Filovirus-epidemiat, aiheuttaja, tapausmäärät ja kuolleisuus (1).

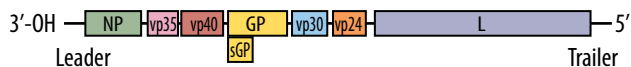
Vuosi	Maa	Ebolavirus-laji	Tapausmäärä	Kuolleisuus (%)	Kommentteja lähteestä/tartuntatavoista ja -reiteistä
1976	Zaire/DRC ¹	Zaire	318	88	Likaisten neulojen käyttö amplifioi
1976	(Etelä-)Sudan ²	Sudan	284	53	Levisi lähikontaktissa sairaaloissa, runsaasti tapauksia terveydenhuoltohenkilöstöllä
1976	Englanti	Sudan	1	0	Neulanpistotapaturma laboratoriossa
1977	Zaire/DRC	Zaire	1	100	Havaittiin retrospektiivisesti
1979	(Etelä-)Sudan	Sudan	34	65	Sama paikka kuin 1976 epidemia
1989–90	Yhdysvallat, Filippiinit	Reston	7	0	Apinakolonioissa Yhdysvalloissa ja alkuperämaassa Filippiineillä kuolleisuutta, 7 apinanhoitajalla oireeton serokonversio
1994	Gabon	Zaire	34	60	Kultakaivoksessa viidakossa, luultiin alun perin keltakuumeeksi
1994	Norsunluurannikko	Taï Forest	1	0	Tutkija sairastui tehtyään ruumiinavauksen apinalle, potilas hoidettiin Sveitsissä
1995	DRC/Zaire	Zaire	315	81	Kikwitissä, yhdestä zoonottisesta tartunnasta; levisi perheissä ja sairaaloissa
1996	Gabon	Zaire	37	57	19 sairastui kuolleena löytyneen simpanssin paloittelusta, loput lähikontaktissa sairastuneisiin
1996–7	Gabon	Zaire	60	74	Todennäköisesti simpanssista metsästäjään, muut lähikontaktista sairastuneisiin
1996	Etelä-Afrikka	Zaire	2	50	Gabonissa tartunnan saanut lääkäri, hoidettiin Johannesburgissa, hoitaja sai tartunnan ja kuoli
1996	Venäjä	Zaire	1	100	Laboratorio-onnettomuus
2000–1	Uganda	Sudan	425	53	Hautajaiset, lähikontaktit, huonosti suojattu hoitotyö todettiin riskeiksi
2001–2	Gabon, Kongo ³	Zaire	122	79	Zairen ja Kongon rajaseudulla
2002–3	Kongo	Zaire	178	88	Kaksi erillistä epidemiaa Kongossa
2004	(Etelä-)Sudan	Sudan	17	41	Yhtä aikaa tuhkarokkoepidemian kanssa
2004	Venäjä	Zaire	1	100	Laboratorio-onnettomuus
2007	DRC/Zaire	Zaire	264	71	
2007–8	Uganda	Bundibugyo	149	25	
2008	Filippiinit	Reston	6	0	Sioilla lukuisia erillisiä tartuntoja, 6 sikatila-/teurastamotyöntekijällä oireeton serokonversio
2008–9	DRC/Zaire	Zaire	32	47	
2011	Uganda	Sudan	1	100	
2012	Uganda	Sudan	11	37	
2012	DRC/Zaire	Bundibugyo	36	36	
2012–13	Uganda	Sudan	6	50	
2014	Guinea, Liberia, Sierra Leone	Zaire	10 141 ⁴	49	Peräisin yhdestä lajisiirtymästä hedelmälepäkosta Guineassa, vrt. teksti
2014	DRC/Zaire	Zaire	71	60	Länsi-Afrikan epidemiasta erillinen kanta; 8 kuolemaa terveydenhuoltohenkilöstössä

¹Nykyinen Kongon demokraattinen tasavalta (DRC= Democratic Republic of Congo), entinen Zaire²Kaikki epidemiat ovat olleet nykyisen Etelä-Sudanin (aikaisemmin Sudanin eteläosia) alueella³Kongon tasavalta (Republic of Congo), ns. Brazzavillen Kongo⁴(25.10.2014)

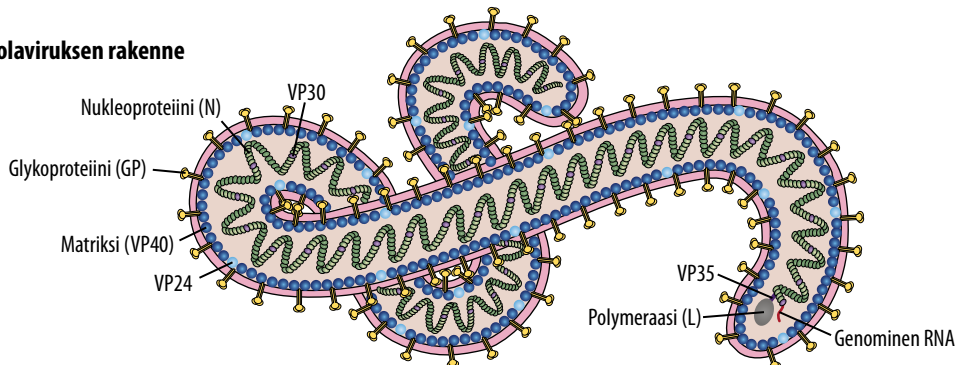
Lisäksi restoninfektioita apinoilla Italia 1992, USA/Texas 1996, Filippiinit 1996

Huom, taulukossa ei ole marburgviruksen aiheuttamia epidemioita

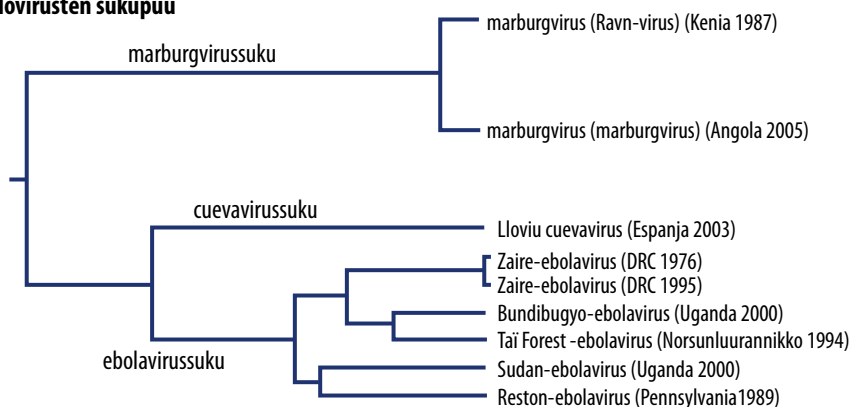
A. Ebolaviruksen RNA-genomi ja proteiinien koodausstrategia



B. Ebolaviruksen rakenne



C. Filovirusten sukupuu



KUVA 1. Ebolavirusten sukupuu, rakenne ja koodausstrategia, sukupuu Carroll ym. mukaan (19).

nistä syntyy lähetti-RNA:n editoinnin kautta täyspitkää ja toisaalta lyhyempiä mebraani-ankkuria vailla olevia sekretoituvia muotoja. Toisaalta ankkurittomia glykoproteeineja syntyy myös isäntäsolun proteaasien pilkkooessa valmista glykoproteiinia läheltä membraania. Nämä ylimääräiset, verenkierrassa liukoiset glykoproteiinit saattavat osin toimia ”syöttinä”, johon immuunijärjestelmä tuhlaa aseitaan estämällä esimerkiksi vasta-ainevälitteistä solutappoa (ADCC) (7). Viruksella on myös tapoja välttää luontaista immuniteettia, ja muun muassa VP35-proteiini estää interferonin aktivoitumista ja interferonin VP24 signaalointia ja interferonivastetta (8, 9).

Virus infektoi patogeneesin ja koe-eläinmallien perusteella (limakalvojen, ihorikkojen

kautta tai verenkiertoon päästessään) monosyyttejä tai makrofageja ja dendriittisoluja. Niiden mukana virus leviää ensin alueellisiin imusolmukkeisiin ja myöhemmin pernaan ja maksaan ja infektion loppuvaiheessa muualle elimistöön infektoiden useita solutyyppisiä kuten hepatosyyttejä, lisämunuaisen kuorikerroksen soluja ja endoteelisoluja mutta ei kuitenkaan lymfosyyttejä. Virusinfektio pystyy kuitenkin aiheuttamaan myös – ilmeisesti erilaisten liukoisten tekijöiden, syto- tai kemokiinien kautta – lymfosyyttien massiivista apoptoosia ja johtaa koagulaatiojärjestelmän ja endoteelitoiminnan häiriöön (1, 10).

Toisin kuin marburgvirussuku, josta on löydetty vain yksi viruslaji, ebolavirussuku jakautuu geneettisesti, taksonomisesti ja evoluu-

tion kannalta erillisiin Bundibugyo-, Zaire-, Reston-, Sudan- ja Tai Forest -ebolaviruslajeihin, joilla on eri patogeenisuus ihmiselle ja ainakin osin hieman eri maantieteellinen jakauma – ja todennäköisesti reservoaari ja ne poikkeavat huomattavasti toisistaan geneettisesti. Cueva-viiruksilla ja ebolaviiruksilla on yhteinen kantamuoto (**KUVA 1**).

Filovirusten reservoaarit luonnossa

Filovirusten varsinainen alkuperä tai reservoaari eli varasto oli pitkään mysteeri. Todisteet tiettyjen, levinneisyydeltään ebolan tunnetuilla esiintymisalueilla esiintyvän kolmen hedelmälepakkolajin oireettomasta ebolavirusen RNA- tai vasta-ainepositiivisuudesta julkaistiin 2005 (2) ja hieman myöhemmin osoitettiin Egyptin koirankuonolepakon kantavan marburgvirusta ja mahdollisesti myös ebolavirusen (**KUVA 2**). Hedelmälepakoilla infektio näyttää kuitenkin olevan ohimenevä, mikä voisi selittää miksi filoepidemit tulevat aaltoina (2, 11). Restonvirusvasta-ainepositiivisia hedelmälepakkolajeja esiintyy Filippiineillä (sekä muun muassa Bangladeshissa ja Kiinassa), ja paitsi että restonviruksen ei ole osoitettu aiheuttavan tautia ihmiselle (kylläkin muille kädellisille ja 13 ihmistä on serokonvertoitunut infektion merkinä), se on tarttunut useasti sikoihin ja löydetty muun muassa sikojen PRRS-virusepidemian yhteydessä tehdyistä viruseristyksistä (12, 13).

Lisäksi lepakoiden joukkokuoleman yhteydessä on vielä eristetty espanjalaisista lepakoista lloviu-virus, joka muodostaa oman cuevavirussukunsa ja on lähempänä ebolavirusia kuin marburgvirusia. Sen taudinaiheutuskyvystä ihmiseen ei ole mitään näyttöä (14).

Ihmisten ebolavirusepidemioita ovat usein edeltäneet muiden kädellisten tartunnat ja joukkokuolemat (15). Toisaalta ihmistartunnat ovat usein voineet alkaa sairastuneiden apinoiden metsästyksistä tai käsittelystä tai suoraan kontaktista lepakoihin, joita myös yleisesti käytetään ravintona (bush meat).

Ebolavirusvasta-aineita on löytynyt paitsi sioilta, myös koirilta – ja ihmisväestöltäkin joissakin maissa. Esimerkiksi Pohjois-Gabonin kylissä 15 %:lla väestöstä on zaireviruksen IgG-vasta-aineita aiemman infektion merkinä (16). Monien nisäkkäiden genomista kuitenkin myös löytyy sinne integroituneita filoviruksen geenejä tai geeninpätkiä, ja äskettäin esimerkiksi eri jyrsijälajien genomiin raportoitiin integroituneen filovirusten nukleoproteiinigeeniä, ja sekvenssien analyysi kertoo näiden lajien tai niiden kantamuodon jo infektoituneen ebola- ja cuevavirusten kantamuodolla ehkäpä yli kymmenen miljoonaa vuotta sitten (17, 18). Nämä muinaisjyrsijöitä infektoineet esi-ebolavirukset ovat siis läheisempää sukua nykyiselle ebolalle kuin ebolavirus on marburgvirukselle.

Niinpä vasta viime vuonna julkaistu (19) arvio siitä, että filovirusten kantamuoto olisi 10 000 vuoden ikäinen, on todennäköisesti vahvasti alamittainen. Oli sitten kyse kymmenistä tuhansista tai miljoonista vuosista, filovirukset ovat ihmislajin historiallisessa mitta-kaavassa ikivanhoja – mutta ehkä myös vaikuttaneet moniin nisäkäslajeihin ja niiden evoluutioon. On myös spekuloitu, että genomiin integroituneet filovirussekvenssit voisivat suojata (esimerkiksi luontaiseen immunitettiin kuuluvan RNA-hiljentämismekanisminkin kautta) isäntälajiansa kyseisen viruksen infektiolta – ihmisen genomista filovirusten sekvenssien integraatiota ei tietävästi ole havaittu.

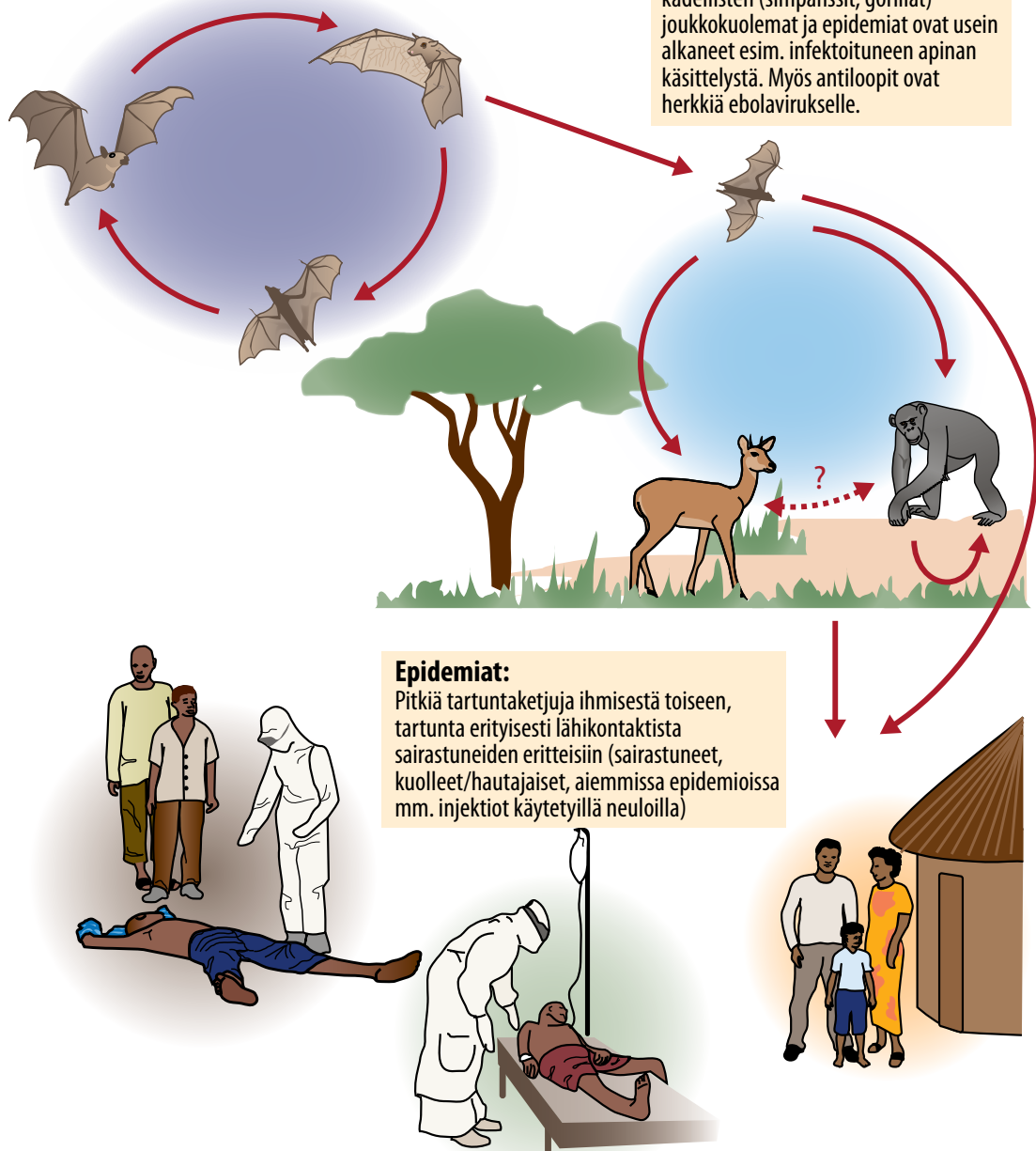
Ebolavirusinfektioiden epidemiologia

Vuoden 1976 Sudanissa ja Kongon demokraattisessa tasavallan ensimmäisten todettujen epidemioiden jälkeen pieniä ja isompia epidemioiden on ollut näiden maiden lisäksi Gabonissa, Norsunluurannikolla, Ugandassa ja Kongossa. Epidemioita on 2000-luvulla esiintynyt lähes vuosittain. Aiemmissa Zaire-viruksen aiheuttamissa epidemioissa kuolleisuus on vaihdellut 44–90 %:iin. Ebolavirusen lajeista tavallisimmin aiheuttajina ovat olleet Zaire- ja Sudan-ebolavirukset (**TAULUKKO 1**) (1).

Endeeminen kierto:

Tietty hedelmälepakkolajit (mm. *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* ja *Myonycteris torquata*) voivat olla infektoituneita ebolaviruksilla, virus tarttuu lepakosta toiseen eikä ilmeisesti aiheuta niissä kuolleisuutta, ja viruskannat voivat kulkeutua niiden mukana pitkiä matkoja. Ihminen voi saada tartunnan hedelmälepakosta tai sen eritteistä suoraan tai väli-isännän kautta.

Epidemioita edeltää usein muiden kädellisten (simpanssit, gorillat) joukkokuolemat ja epidemiat ovat usein alkaneet esim. infektoituneen apinan käsittelystä. Myös antiloopit ovat herkkiä ebolavirukselle.

**Epidemiat:**

Pitkiä tartuntaketjuja ihmisestä toiseen, tartunta erityisesti lähikontaktista sairastuneiden eritteisiin (sairastuneet, kuolleet/hautajaiset, aiemmissa epidemioissa mm. injektiot käytetyillä neuloilla)

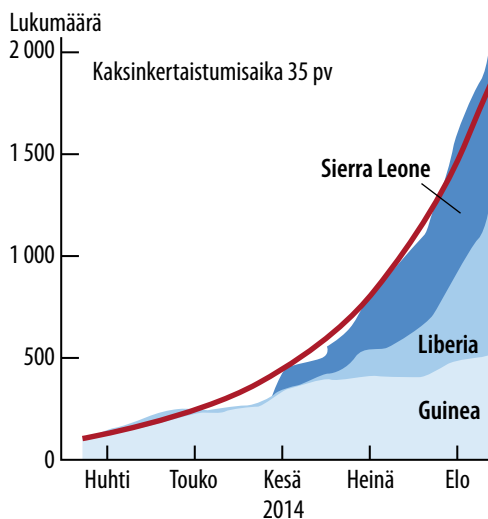
KUVA 2. Ebolaviruksen luonnonkierto.

Länsi-Afrikan ebolaepidemia 2014

Nykyisen Länsi-Afrikan epidemian aiheutti ilmeisesti zoonoottinen transmissio kaksivuotiaaseen poikaan joulukuussa 2013 Guineassa, mutta tapaus raportoitiin kansainvälisesti vasta tämän vuoden maaliskuussa. Alueella ei ole koskaan aikaisemmin todettu ebolavirusta, muita verenvuotokuumeita kylläkin (lassa, keltakuume), mikä osaltaan saattoi vaikeuttaa taudin tunnistamista ja diagnosointia sekä hidastaa torjuntatoimien käynnistymistä. Käynnissä oleva ebolaepidemia on maantieteellisesti laajin, ja sairastuneita ja kuolleita on ollut jo enemmän kuin aiemmissa ebolaepidemioiden yhteenä. Uutena ilmiönä on, että epidemia koettelee myös tiheästi asuttuja kaupunkialueita. Maailman terveysjärjestö (WHO) julisti Länsi-Afrikan ebolaepidemian kansainväliseksi terveysuhkaksi 8.8.2014. Myös YK tunnisti sen uhaksi kansainväliselle rauhalle ja turvallisuudelle (18.9.2014).

Maaliskuussa 2014 Guinean terveysministeriö raportoi ensimmäisistä merkeistä nopeasti leviävästä ebolaepidemiasta Guéckédoussa ja Macentassa. Sieltä epidemia on levinnyt rajojen yli Sierra Leoneen ja Liberiaan sekä yksittäisten matkustajien mukana Nigeriaan ja Senegaliin. Myöhemmin on käynyt ilmi, että saman uuden genomisekvenssin omaavan zaireviruskannan aiheuttamia sairastuneita oli ollut Guineassa jo joulukuussa 2013. Sierra Leoneen ulottuvat kontaktijäljitykset viittaavat siihen, että epidemia sai alkunsa yksittäisestä toistaiseksi tuntemattomasta villieläin-kontaktista (20).

Eniten tapauksia on ollut Guineassa, Sierra Leonessa ja Liberiaassa (KUVA 3). Näissä maissa terveydenhuoltojärjestelmät ovat hyvin puutteellisia, ja maat ovat vasta toipumassa sisäisistä konflikteista. Myös tuoreimmat tapausmäärät ovat näissä maissa olleet suurimmat Guineassa viidellä alueella (Boffa, Dubréka, Guéckédou, Macenta ja Téimélé), Liberiaassa kahdella (Lofa ja Margibi) ja Sierra Leonessa kahdella (Kailahun ja Kenema). Sekä Nigeriaan että Senegalissa tartunnat on onnistuttu pysäyttämään. Nigeriaan kontaktijäljityksessä ebolavirusinfektio varmistui 19 henkilöllä, yhdellä sitä pidettiin



KUVA 3. Länsi-Afrikan ebolaepidemian tapausmäärien kehitys maittain (36).

todennäköisenä ja lähes 900 henkilöä asetettiin oire seurantaan. Senegalin varmistettu tapaus oli guinealaismies, joka oli vierailut ennen sairastumistaan Guineassa sukulaistensa luona. Tartunnanlähteeksi epäiltiin miehen veljeä, joka oli käynyt Sierra Leonessa hakemassa apua kansanparantajalta. Miehen lisäksi tartunnan saivat hänen äitinsä ja siskonsa, ja he kaikki olivat osallistuneet ensimmäiseksi sairastuneen veljen hautajaismenoihin (21, 22, 23).

WHO:n tuoreimman raportin mukaan (25.10.2014) Länsi-Afrikan epidemiassa (Guinea, Liberia ja Sierra Leone) ebolaan sairastuneita on todettu 10 114 ja kuolleita 4912. Tämän lisäksi epidemiaan liittyviä tapauksia on varmistettu Nigeriassa 19 sairastunutta ja seitsemän kuollutta ja Senegalissa yksi sekä ebolapotilaita hoitaneilla henkilöillä Yhdysvalloissa kaksi ja Espanjassa yksi. Terveydenhuollon työntekijöiden tartuntoja on todettu 450, ja heistä on menehtynyt 244 (54 %).

Tapauskuolleisuus on ollut suuri (~50 % varmistetuista tapauksista, vaikkakin WHO:n arvion mukaan todellinen kuolleisuus olisi lähempänä 70 %) kuten aiemmissakin ebolaepidemioiden. On arvioitu, että todelliset luvut sairastuneista ja kuolleista ovat aliraportoinnin vuoksi 2,5-kertaisia. Viime aikoina esitetyt matemaattiset mallit ebolavirustartuntojen huomattavasta kasvusta satoihin tai tuhansiin vii-

kossa tulevina kuukausina (tapausmäärien kaksinkertaistuminen Liberiassa 15–20 päivässä ja Sierra Leonessa 30–40 päivässä) perustuvat oletukseen tilanteen huononemisesta, mikäli torjuntatoimia ei saada vahvistettua paikallisella ja kansainvälisellä yhteistyöllä (24, 25).

Samanaikaisesti on ollut käynnissä Kongon demokraattisessa tasavallassa toinen erillinen ebolaepidemia, jonka aiheuttaja on eri viruskanta eikä sillä ole epidemiologista yhteyttä Länsi-Afrikan epidemiaan. Kongon epidemia näyttää olevan laantumassa (25).

Syyskuussa 2014 Sciencessä julkaistiin analyysi 99:stä ebolaviruksen koko genomista 78:lta Sierra Leonessa sairastuneelta potilaalta (viisi kirjoittajista oli kuollut ebolaan) (36). Analyysi osoitti, että koko epidemia on lähtenyt liikkeelle yhdestä zoonoottisesta transmissiosta Guineassa ja tauti oli levinnyt todennäköisesti alkukeväästä Guineasta kahdena geneettisenä linjana Sierra Leoneen, jossa ensimmäisiä tautitapauksia diagnosoitiin vasta toukokuussa. Mutaatioita näytti kertyneen tasaisesti suhteessa aikaan. Toisaalta yhteinen kantamuoto keskiafrikkalaisten viimeaikaisien epidemioita aiheuttaneiden ebolavirusten kanssa näyttäisi sijoittuvan vuoteen 2004. Ihmisestä toiseen -tartuntaketjussa on syntynyt mutaatioita kohtalaisen lineaarisesti ajan kuluessa, ja selvästi uusia mutaatioita on todettu fiksoituneen ebolaviruksen genomiin. On kuitenkin aikaista sanoa, ovatko nämä auttaneet viruksen adaptaatiota ihmiseen, mutta kun tartuntaketjut ihmisestä toiseen pitkittyvät ylisin, mitä on aiemmin ebolavirusepidemioissa tavattu, lisääntyy mahdollisuus viruksen geneettiseen adaptaatioon ihmispopulaatioon. Ihmisestä ihmiseen tarttumiseen liittyviä mutaatioita on todettu tapahtuneen vastaavien lajisieritymien kohdalla esimerkiksi SARS-koronaviruksen siirryttyä lepakoista sivettikissan välityksellä ihmiseen epideemiseksi kannaksi (26).

Tartunta

Ihminen voi saada ebolavirustartunnan elävän tai kuolleen infektoituneen eläimen (simpanssi, gorilla, apina, hedelmälepakko) tai ihmisen

eritteitä tai verta kosketellessa. Ihmisestä toiseen tartunnat tapahtuvat suoran kosketuksen kautta, jos infektiiviset kehon eritteet tai veri läpäisevät ihon esimerkiksi neulanpistotapaturman yhteydessä tai jos niitä joutuu limakalvoille tai rikkoutuneelle iholle. Veri on erittäin tartuttavaa, eritteistä tartuttavimpia ovat uloste ja oksennus. Ebolavirusta on myös todettu rintamaidossa, virtsassa ja siemennesteessä. Siemennesteessä virusta voi olla pitkään toipumisajan jälkeen: RT-PCR-positiivisuutta on todettu 91 vuorokauden kuluttua oireiden alusta ja viljelypositiivisuutta 41:n. Syljessä ja kyynelnesteessä saattaa myös olla pieniä määriä virusta. Replikaatiokykyistä ebolavirusta ei ole koskaan eristetty hiestä.

Ebolavirus voi tarttua myös epäsuoran kosketuksen kautta kontaminoitujen pintojen tai esineiden välityksellä. Sen ei ole osoitettu tarttuvan ilmateitse kuten tuhkarokko tai tuberkuloosi.

Itämisaika tartunnasta oireiden alkuaan on 2–21 vuorokautta, tavallisimmin 4–10. Ihmiset eivät ole tartuttavia ennen oireiden alkua. Tartuntariski katsotaan pieneksi aivan oireiden alussa (prodromaalivaihe) jolloin myös viruspitoisuudet veressä ovat vielä vähäisiä.

Terveystieteiden työntekijät voivat saada tartunnan hoitaessaan ebolapotilaita, mikäli varotoimet eivät ole asianmukaisia. Epidemia-alueella tartuntoja on usein saatu hautajaisseremonioissa, joissa on kosketeltu ebolavirusinfektioon kuolleiden ruumiita.

Kliininen kuva

Ebolavirusinfektion oireet niin tässä kuin aiemmissakin epidemioissa ovat tyypillisesti kuume, ankara päänsärky, lihaskivut, heikkous, ripuli, oksennus, vatsakivut ja verenvuodot (**TAULUKKO 2**) (24). Alkuvaiheessa oireet ovat yleisoireita eivätkä poikkea monien muiden virusinfektioiden aiheuttamista oireista. Vaikka hengitystieoireet eivät ole tyypillisiä, niin yskää, kurkkukipua ja silmien sidekalvojen tulehdusta voi esiintyä 20–30 %:lla potilaista. Virus ei siis läheskään aina johda manifesteihin verenvuotoihin, vaan potilaat kuolevat sokkiin ja monielinvaurioon. Ripuli ja oksen-

telu voivat aiheuttaa potilaiden kuivumista ja elektrolyyttihäiriöitä. Kuolemaan johtavissa tapauksissa on todettu suuria viruspitoisuuksia veressä, neutrofiilien määrän lisääntymistä ja lymfosyyttien ja verihiutaleiden määrän pienenemistä sekä koagulopatiaa.

Nykyisessä Länsi-Afrikan epidemiassa oireiden alkamisesta hoitoon hakeutumiseen on kulunut keskimäärin viisi vuorokautta. Sairaalaan sisäänotosta kuolemaan on mennyt keskimäärin hieman yli neljä vuorokautta. Kuolema tapahtuu yleensä 6–16 vuorokautta sairauden alusta (24). Hengissä selvinneet on kotiutettu Afrikassa noin 12 vuorokauden kuluttua sairaalaan otosta. Toistaiseksi ei ole tietoa siitä, kauanko sairaalahoito on kestänyt länsimaaisissa sairaaloissa hoidetuilla potilailla. Ei myöskään ole tarkkaa tietoa siitä, kuinka kauan virusta esiintyy parantuneilla potilailla veressä. Kriteerinä kotiutettaville on kohtalainen fyysinen kunto ja veren PCR-negatiivisuus. Viruseritys voi kuitenkin jatkua pitkään, jopa kolme kuukautta emätineritteessä ja siemenesteessä.

Potilaiden huonoon ennusteeseen viittaavat keskushermosto-oireet (sekavuus, kooma ja tajuttomuus), verenvuodot, konjunktiviitti, hengitysvaikeudet ja nielemisvaikeudet (24).

Diagnostiikka

Ebolavirusinfektion diagnostiikka perustuu sekä epidemia-alueilla että länsimaaisessa varautumisessa pääsääntöisesti virus-RNA:n osoittamiseen verinäytteestä. Periaatteessa myös antigeeniosoitus on mahdollista, ja etenkin myöhemmässä vaiheessa vasta-ainetestit. WHO suosittelee primaaridiagnostiikkaan joko RT-PCR-testiä tai antigeeniosoitustestiä, jonka näytelaatuna on veri, plasma tai seerumi. Lisäksi voidaan käyttää ebolavirus-IgM-vasta-ainemääritystä varmistamaan infektiota.

Ebolavirus on vaaratasoluokan 4 agenssi, mikä on otettava huomioon potilaiden hoitoon ja diagnostiikkaan liittyvien riskinarvioiden laatimisessa. Kaikissa potilaiden diagnostiikkaan liittyvissä toimenpiteissä on varmistettava henkilöstön asianmukainen

TAULUKKO 2. Ebolan oireet ja niiden yleisyys sekä kuolemaa ennustavat oireet (oire >10 %:lla raportoiduista), Guinea, Nigeria ja Sierra Leone, 2014 (24).

Oire	Yleisyys (%)	Lisää merkitsevästi kuoleman riskiä Kerroinsuhde (OR) (95 %:n luottamusväli)
Kuume > 38,0°	87	
Heikotus	76	
Oksentelu	68	
Ripuli	66	1,42 (1,06–1,89)
Ruokahaluttomuus	65	
Päänsärky	53	
Vatsakivut	44	
Lihaskivut	39	
Nivelkivut	39	
Rintakipu	37	1,53 (1,07–2,20)
Nielemisvaikeus	33	2,22 (1,41–3,29)
Yskä	30	1,74 (1,18–2,61)
Hengitysvaikeus	23	1,68 (1,10–2,63)
Kurkkukipu	22	1,94 (1,13–3,46)
Konjunktiviitti	21	2,03 (1,29–3,29)
Selittämätön verenvuoto	18	1,83(1,20–2,90)
Sekavuus	13	2,00 (1,14–3,71)
Nikotus	11	2,15 (1,27–3,82)
Keltaisuus	10	

suojautuminen samalla tavoin kuin potilaita hoidettaessa, mukaan lukien suojavaatteet ja henkilönsuojaimet sekä erityisesti niiden oikea riisumistapa ja -järjestys. Verinäytteen ja siinä mahdollisesti olevan ebolaviruksen inaktivointi nukleinihappo-osoitustutkimusta varten vaatii BSL3-tason turvalaboratorion, ja ebolaviruksen rikastaminen soluviljelmässä puolestaan BSL4-tason turvalaboratorion (WHO. Laboratory guidance for the diagnosis of Ebola virus disease. 19.9.2014). Suomen ainoa potilasdiagnostiikkaa tekevä BSL3-laboratorio sijaitsee HUSLABin virologian ja immunologian osastolla Helsingissä ja lähin BSL4-laboratorio puolestaan Tukholmassa.

Nukleinihapon osoitus. Kuolemaan johtaneissa infektioiden ebolavirus-RNA-määrien on osoitettu suurenevan keskimäärin 10^8 – 10^9 kopiota/ml jo kahden ensimmäisen oireisen vuorokauden kuluessa. Infektiosta selvinneillä

virusmäärät jäivät noin 2 log₁₀ pienemmiksi, ja veren >10⁸ viruskopion/ml katsotaankin heikentävän potilaan ennustetta (27). Ebola-viruksen RNA:ta on osoitettavissa veressä 1–3 vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta, joten negatiivisen PCR-tuloksen katsotaan sulkevan pois ebolainfektion varmuudella vasta kolmen vuorokauden kuluttua oireiden alusta otetusta näytteestä saatuna.

Antigeeniosoitus. Ebola-viruksen antigeenia on osoitettu olevan potilaan veressä mitattavia pitoisuuksia jo noin kolmantena vuorokautena oireiden alkamisesta. Infektioista selvinneillä potilailla pitoisuudet ovat pysyneet mitattavissa noin 7–16 vuorokauden ajan (28, 29). Kaupallisia antigeeniosoitustestejä ei tällä hetkellä ole saatavilla eikä myöskään juurikaan julkaistua tietoa näiden testien käytöstä nyt meneillään olevan epidemiaryppään diagnostiikassa.

Vasta-ainemääritykset. On todettu, että kuolemaan johtaneissa infektioissa ebolavirusvasta-aineita ei ole välttämättä muodostunut lainkaan mitattavia tasoja ja vasta-aineiden ilmaantumista potilaan vereen pidetäänkin infektiosta selviämistä ennustavana löydöksenä. Infektioista selvinneillä potilailla ebolavirus-IgM-vasta-aineita on osoitettu muodostuvan keskimäärin ensimmäisen oireisen viikon aikana ja IgG-vasta-aineita puolestaan viimeistään toisen tai kolmannen viikon aikana. IgM-vasta-aineiden pitoisuudet säilyvät mitattavina keskimäärin 60–80 vuorokauden ajan ja IgG-vasta-aineet jopa 11 vuotta infektion jälkeen (29, 28, 30). Vaikka serologialla onkin vain rajoitettu käyttöarvo ebolapotilaan varhaisvaiheen diagnostiikassa, vasta-aineiden määrittäystä voidaan käyttää menetelmänä infektiosta selvinneiden potilaiden myöhäisvaiheen varmistusdiagnostiikassa ja epidemiologisissa tutkimuksissa.

Diagnostinen valmius Suomessa

Suomessa spesifiä diagnostiikkaa tehdään vain infektiolääkärin arvioinnin perusteella ebolaepäilyyn tapauskriteerit täyttävistä potilasnäytteistä. Diagnostiikka keskitetään HUS-

jossa on käytössä ebolaviruksen konservoituneeseen polymeeraasia koodaavaan L-geeniin kohdistuva RT-qPCR-testi (Jääskeläinen A, julkaisematon havainto), joka tunnistaa myös tämän hetkisen epidemian aiheuttavan zaire-viruskannan. EDTA-putkeen otettu epäillyn ebolapotilaan kokoverinäyte inaktivoidaan BSL3-laboratoriossa III luokan biosuojakaapissa ("hanskakaapissa"), ja inaktivoitu näyte siirretään putken pintadesinfektion jälkeen BSL3:n ulkopuolelle BSL2+-tason laboratorioon, jossa RNA:n eristys ja Ebola-virus-RT-qPCR-testi suoritetaan. HUSLAB lähettää kaikki PCR-positiiviset ebolanäytteet varmistettavaksi Tukholmaan BSL4-tason turvalaboratorioon, jossa tehdään potilaan verinäytteistä sekä ebolaviruksen RNA-osoitus että viruksen eristäminen soluviljelmässä. Näytteiden lähettäminen varmistustutkimuksiin tapahtuu kategoria A -agenssi lähetysten yhteistyössä THL:n kanssa, tarvittavat näytteet on ohjeistettu ottamaan jo tutkimusta tilattaessa, jolloin erillistä näytteenottoa ei jatkotutkimuksia varten enää tarvita.

Koska Länsi-Afrikka on myös malaria-alueita, on HUSLABissa erotusdiagnostinen valmius malarianukleinihapon osoittamiseen ebolaepäilypotilaan verinäytteestä. Malariatutkimusta varten näyte esikäsitellään BSL3-laboratoriossa ja DNA eristetään BSL2+-laboratorioissa samoin suojautumisin ja varomenetelyin kuin näyte ebolavirus-PCR:ää varten.

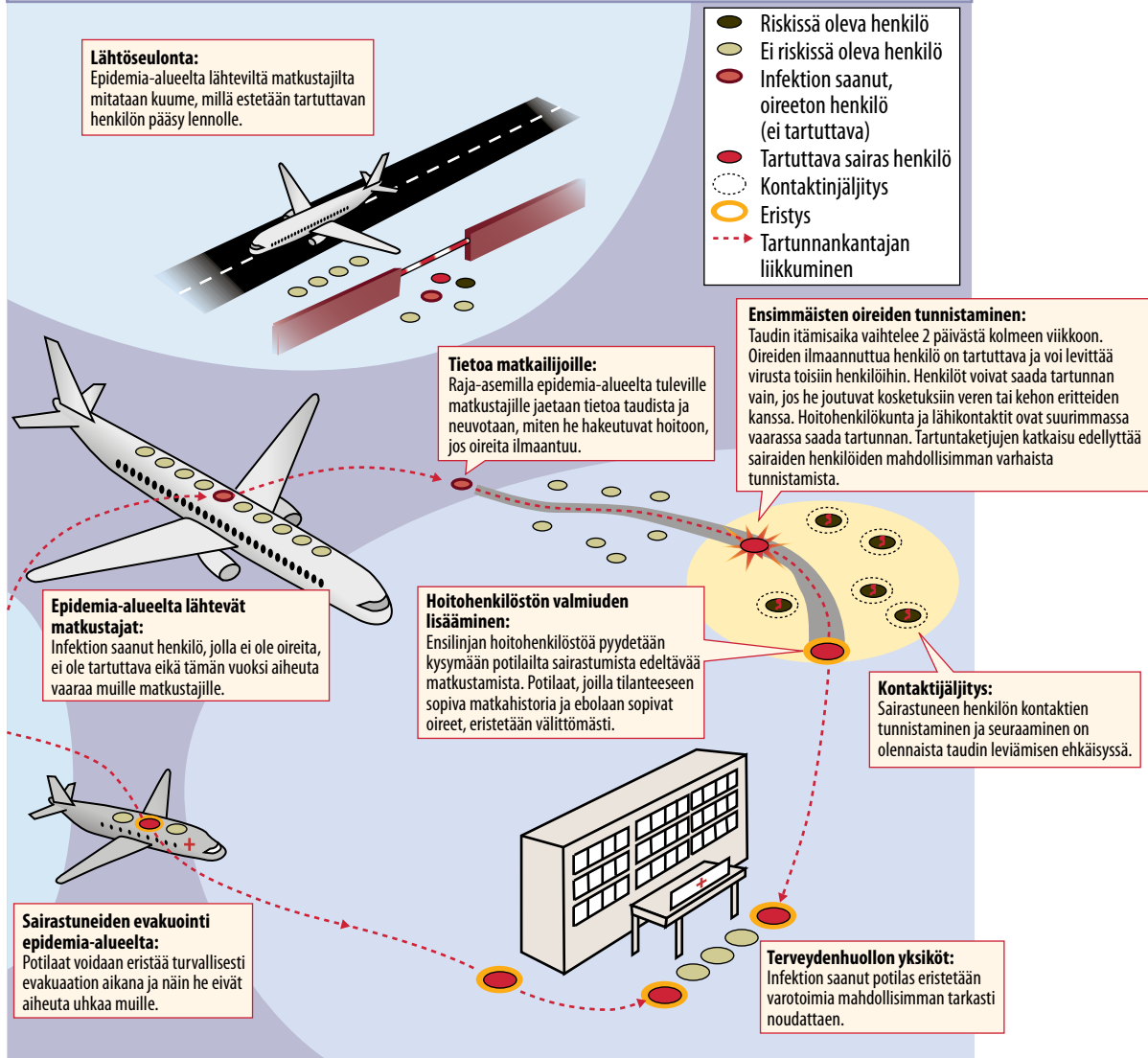
HUSLABin virologian yksiköllä on valmius tutkia yhteistyössä Helsingin yliopiston zoonosivirustutkimusryhmän kanssa ebolaepäilypotilaan verinäytteestä tarvittaessa lisätutkimuksena myös muiden mahdollisten verenvuotokuumevirusten nukleinihappoa (lassa-, keltakuume-, dengue- ja Krimin-Kongon verenvuotokuumevirukset). Esimerkiksi lassaa ja keltakuumetta esiintyy endeemisenä Länsi-Afrikassa.

Torjuntatoimet ja suojautuminen

Torjuntatoimet perustuvat ebolatapausten varhaiseen tunnistamiseen, diagnoosin varmistamiseen, kontaktijäljitykseen, tautitapausten eristämiseen ja hoitamiseen, infektion tor-

Ebola: tartuntariskin vähentäminen

Niin kauan kuin ebolaepidemia Länsi-Afrikassa jatkuu ja laajenee, tartuttavan ebolapotilaan ilmaantuminen Eurooppaan ja muihin maihin on olemassa. Euroopassa jatkotartuntojen riski on pieni, mutta sitä ei voi sulkea pois. Tämän riskin minimoimiseksi kansalliset torjuntatoimet tulisi kohdistaa tapausten varhaiseen tunnistamiseen ja eristämiseen.



KUVA 4. Ebola-tartuntariskin vähentäminen (37).

juntaan sekä varotoimiin hautajaisissa. Oireetomat altistuneet henkilöt voidaan määrätä karanteeniin. Aiemmissa ebolaepidemioiden, jotka useimmiten ovat olleet hyvin paikallisia ja esiintyneet syrjäisillä seuduilla, edellä mainitut torjuntatoimet systemaattisesti toteuttamalla epidemiat on saatu hallintaan muutamassa kuukaudessa, esimerkiksi Ugandassa

425 tapauksen epidemia vuosina 2000–2013 kolmessa kuukaudessa (31).

Niin kauan kuin ebolaepidemia Länsi-Afrikassa jatkuu ja laajenee, tartuttavan ebolapotilaan ilmaantuminen Eurooppaan ja muihin maihin on olemassa. Jatkotartuntojen riski on pieni mutta ei poissuljettu, kuten Madridin ja Dallasin tapaukset osoittavat. Tämän riskin 2173

TAULUKKO 3. Henkilösuojaimet sairaalassa.

Pitkä nestettä läpäisemätön suojatakki ja jalkasuojat tai suojahaalari
Suojakäsineet
Kasvot peittävä visiiri
Hartioiden ulottuva suojahuppu
Hengityksensuojain (FFP3-luokka, jos aerosolia muodostava toimenpide)
Tarvittaessa nestettä läpäisemätön esiliina ja suojakengät tai kumisaappaat

minimoimiseksi kansalliset torjuntatoimet tulisi kohdistaa tapausten varhaiseen tunnistamiseen, potilaiden eristämiseen (**KUVA 4**) ja oikeiden suojautumiskäytäntöjen noudattamiseen potilaiden hoidossa ja diagnostiikassa.

Suomi kuten muutkin EU-maat on varautunut tunnistamaan ja hoitamaan yksittäisiä ebolaan sairastuneita potilaita. Terveystieteiden ja laboratorioden toimintaohjeita on päivitetty ja toimintaa on harjoiteltu sairaanhoitopiireissä. Suomessa viranomaiset selvittävät mahdollisuuksia avustustyöntekijöiden lääkinnällisiin evakointeihin epidemia-alueelta. Suomessa on niin sanottu lentokenttäohje, joka ohjaa toimintaa, mikäli epäily ebolainfektioon sairastumisesta syntyy lennon aikana ja lentokone on laskeutumassa Helsinki-Vantaan kentälle (Turku varakenttä). Riskiä ebolan leviämistä Suomessa laajaksi epidemiaksi ei pidetä todennäköisenä.

Koska varmistetuista tartunnoista noin 5 % on todettu terveydenhoitohenkilöstöllä ja henkilökuntatartuntoja on tapahtunut myös länsimaisissa sairaaloissa, varotoimien noudattaminen ja henkilösuojaimen asianmukainen käyttö sekä niihin kouluttaminen on äärimmäisen tärkeää. Erityisen suuri riski henkilökuntatartuntoihin liittyy huonokuntoisten, runsaasti ympäristöön eritteitä levittävien ja vertavuotavien potilaiden hoitoon.

Sairaalassa suojautuminen pitää sisällään tavanomaiset, kosketus- ja pisaravarotoimet sekä ilmavarotoimet, jos tehdään aerosolia tuottavia toimenpiteitä (**TAULUKKO 2**). Sairaaloilla on yksityiskohtaiset ohjeet suojaimien pukemisesta ja riisumisesta. Ebolapotilasta

hoidettaessa on aina suojauduttava siten, että työntekijän iho ei ole näkyvillä vaan aina suojattuna roiskeita pitävällä vaatetuksella. Ennen kuin potilaan huoneeseen mennään, suojavaatteiden on oltava asianmukaisesti puettuna ja myös tarkastettuna. Työntekijän tulee myös olla tietoinen suojauksen periaatteista, ja suojautumista on käytännössä myös harjoitettava ennakkoon. Suojavaatetus tulee myös riisua valvotusti siten, että riisumisvaiheessa työntekijän suojaamaton iho tai limakalvot eivät joudu kontaktiin viruksella mahdollisesti kontaminoituneiden suojavaatusteiden pintojen kanssa. Suojavaatetuksen riisumisjärjestys on ohjeistettu siten, että mahdollinen kontaminaatoriski voidaan minimoida. Käsihuuhteita käytetään riisumisvaiheessa toistuvasti ja lopuksi työntekijä poistuu suihkun ja erillisen puhtaan pukuhuoneen kautta ulos. Länsimaisissa suojavaatteet ovat kertakäyttöisiä ja hävitetään tartuntavaarallisena materiaalina polttamalla (Suomessa Ekokem).

Verinäytteet tutkitaan BSL3-tason turvalaboratoriossa, tai mikäli näytteet eivät kestä kuljetusta (verikaasuanalyysit), potilaan eristyshuoneeseen tai sen yhteydessä II luokan biosuojakaapissa. Potilaat eristetään huoneeseen, eivätkä he pääse liikkumaan huoneesta

TIETOLAATIKKO. Koska epidemia etenee ja osa tiedosta ja ohjeistuksesta tulee vanhenemaan, muuttumaan ja päivittymään, näiltä osin pyritty tarjoamaan linkejä eri organisaatioiden ajantasaisille sivustoille.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

- www.thl.fi
- <http://www.thl.fi/fi/web/infektiaudit/taudit-ja-mikrobit/virustaudit/verenvuotokuume/ebola>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

- www.ecdc.europa.eu

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

- www.cdc.gov

World Health Organization (WHO)

- www.who.int

New England Journal of Medicine (NEJM)

- www.nejm.org
- www.nejm.org/page/ebola-outbreak

ProMed

- www.promedmail.org

vapaasti muissa sairaalan tiloissa, niin kauan kuin tartuntariski on olemassa. Potilaan röntgenkuvaukset tapahtuvat potilashuoneessa. Tartunnanriski sekä supistaa selvästi laboratoriovalikoimaa että kaventaa tarvittavia röntgentutkimuksia. Leikkauksista pidättäytytään tartuttavuusaikana. HUS:ssa ja eräissä muissa yliopistosairaaloissa mahdollinen tehohoito toteutetaan samassa eristys­huoneessa eikä potilasta siirretä osastolta toiselle. Meilahden kolmiosairaalaan tilat on suunniteltu siten, että niissä onnistuu tarvittaessa tehohoitoakin vaativan potilaan hoito. Mahdollinen tehohoitopäätös tulee aina tehdä yksilöllisesti ja potilaan kokonaistilan ennuste huomioon ottaen. Toistaiseksi on epäselvää, hyötyvätkö Ebola­potilaat esimerkiksi hengityskonetta vaativasta tehohoidosta.

Norjassa yhden ebolapotilaan hoitoon osallistuu 25 henkeä. Todennäköisesti suhde Suomessakin on samanlainen. Tämä sekä se että asianmukaisia hoitotiloja on käytössä vähän, yleensä sairaanhoitopiireissä vain yhdestä muutama­an, rajoittaa näin intensiivisen hoidon antamisen vain pieneen määrään potilaita Suomessa. Jo yksikin potilas vähentää hoitopaikkoja infek­tio-osastolta ja muutaman ebolapotilaan hoitaminen vaikuttaa sairaalan muuhun toimintaan.

Kokeelliset hoidot ja rokotteet

Ebolaa ei ole olemassa vakiintunutta virus­lääkehoitoa. Periaatteessa sitä vastaan voidaan taistella muun muassa viruksen vaippaproteiiniin kohdistuvilla vasta-aineilla, viruksen replikaatiota poly­meraasin toimintaa estävillä lääkkeillä tai viruksen geeniä vastaavilla antisense-molekyyleillä. Koska vasta-aineita, erityisesti neutraloivia vasta-aineita ilmaan­tuu vasta potilaan toipuesssa, on loogista ajatella että niillä voitaisiin hillitä virusinfektion etenemistä passiivisesti annettuna. On satunnaista näyttöä siitä, että joko taudista toipu­neiden vasta-aineita (esimerkiksi plasmaa) hyödyntämällä tai rekombinanttitekniikalla tuotetuilla glykoproteiiniin kohdistuvilla monoklonalisilla vasta-aineilla voitaisiin saada hoitovastetta.

Yksittäisiä potilaita on hoidettu maailmalla ZMAPP-nimisellä kolmen anti-ebolavirus-GP-monoklonalisen vasta-aineen seoksella. Kyseiset vasta-aineet sitoutuvat viruksen vaippaproteiiniin ja estävät viruksen pääsemisen solun sisälle. Lääkettä on ollut vain hyvin rajoit­tel­lisesti saatavilla, eikä sen tehosta tai haitta­vaikutuksista ole olemassa tutkittua tietoa.

TKM-Ebola-nimisestä antisense-RNA-molekyylistä on julkaistu hiljattain terveillä vapaaehtoisilla tehty ensimmäisen vaiheen tutkimus (32). Toistaiseksi ei ole julkaistua tietoa lääkkeen käytöstä ebolainfektioon sairastuneilla. Näiden lisäksi on varhaisten vaiheiden tutkimuksissa useita muita virus­lääkkeitä, kuten favipiraviiri, brinsidofoviiri ja jopa lamivudiini, jota on käytetty Afrikassa ebola­potilaiden hoitoon.

Lisäksi ebolavirusinfektorokotteen kehitte­lyssä on saatu hyviä tuloksia erilaisilla rekombinanttitekniteknikkaa hyödyntävillä kantajilla muilla kädellisillä tehdyissä kokeissa, mutta kliinisiä kokeita ei ole juuri ehditty tehdä. Lu­paavia rokotteita, jotka apinakokeissa antavat erinomaisen suojan, ovat kuitenkin ainakin vesikulaaristomatiittivirukseen (VSV) ja adenovirukseen perustuvat ebolavirus­geniä ilmentävät rekombinanttirokotteet (33, 34, 35), joille ollaan tätä kirjoitettaessa aloit­tamassa ihmisillä turvallisuutta ja immuno­geenisuutta testaavaa ensimmäisen vaiheen tutkimusta. On hyvin mahdollista, että jos tur­vallisuusprofiilit eivät muodostu ongelmaksi, tämäntyyppisistä rokotteista voitaisiin saada tärkeä työkalu ebolavirus­sen leviämistä vastaan.

Käytännössä potilaiden hoito kuitenkin nojautuu tällä hetkellä oireenmukaiseen hoitoon, kuten nestetasapainosta huolehtimiseen, verenpaineen hoitoon, vuotojen hoitoon ja korjaamiseen verituohteilla, muiden sama­aikaisten infektioiden hoitoon mikrobilääkkeillä ja kivun hoitoon – potilaan henkisestä tuesta huolehtimista unohtamatta.

Lopuksi

Länsi-Afrikan epideeminen ebolaviruskanta ei ole ensimmäinen eikä myöskään viimei-

nen virus, joka on siirtynyt tai uhkaa siirtyä eläinreservoarista pysyvästi ihmisestä toiseen tarttuvaksi vitsaukseksi. Monet trendit globalisaatiosta, tehomataloudesta, kaukomatkalun ja väkiluvun kasvusta urbanisaatioon ja ympäristömuutoksiin, köyhyyteen ja terveydenhuollon infrastruktuurin romahtamiseen kiihdyttävät uusien infektio- tautien ilmaantumista. Ebolaviruksen pitkittynyt etenemismarssi Afrikassa on silti ollut yllätys ja toisaalta osoittanut kansainvälisen yhteisön heikon kyvyn vastata tämänkaltaisiin uhkiin. Se on

kuitenkin pysäytettävissä, kuten Kongon ja Nigerian esimerkit osoittavat. Mitä nopeammin se tehdään, sen vähemmällä vaurioilla ja resursseilla siitä selvitään, ja siksi Suomenkin on syytä panostaa asiaan juuri nyt. Filovirus- infektioiden tutkimus on tähän asti ollut ymmärrettävästi varsin pienten piirien varassa mutta on toki nyt kiihtymässä ja luomassa uusia työkaluja ja avaamassa uutta rintamaa, toistaiseksi tärkeemmän totunnaisen tartuntorjunnan ohelle taistelussa ebolavirusta – ja aikaa vastaan. ■

OLLI VAPALAHTI, LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, zoonosivirologian professori
Virologian osasto, Haartman instituutti ja Eläinlääketieteellisen biotieteiden osasto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
ja HUSLAB Virologian ja immunologian osasto

HANNIMARI KALLIO-KOKKO, FT, dosentti, sairaalamikrobiologi
HUSLAB Virologian ja immunologian osasto

VELI-JUKKA ANTILA, infektio- lääkäri, dosentti, osaston- ylilääkäri
HYKS Medisiininen tulosyksikkö
Infektiosairauksien klinikka

OUTI LYYTIKÄINEN, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)
Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto (TATO)
Tartuntatauti- torjuntayksikkö (TART) ja Sairaalainfektio- ohjelma (SIRO)

SIDONNAISUUDET

Olli Vapalahti: Luentopalkkio (Baxter, Novartis)
Hannimari Kallio-Kokko: Ei sidonnaisuuksia
Veli-Jukka Anttila: Koulutus-/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Pfizer)
Outi Lyytikäinen: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Ebola: virus, disease, transmission – and preparedness in Finland

Ebola virus has been transmitted from its reservoirs to a human at least about twenty times, established limited human-to-human transmission chains and caused severe generalized infections, often with symptoms involving hemorrhagic fever. Of the five viruses belonging to the genus Ebolavirus, four have been described to have caused human disease, three of them having caused epidemics (25 to 90% mortality). The present epidemic started in December 2013, evidently from a two-year-old child in Guinea, and spread to the neighboring countries as well. The causative agent of the epidemic is a Zaire ebolavirus strain having undergone a cross-species transfer. By October 25, 2014, the epidemic has caused 4,912 deaths in the epidemic region. The report reviews the background information on the virus, disease and its current spread, as well as describes the ebola preparedness currently in Finland.

KIRJALLISUUTTA

1. Martines RB, Ng DL, Greer PW, ym. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses. *J Pathol* 2014; doi: 10.1002/path.4456.
2. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, ym. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005;438:575–6.
3. Alibek K. The Soviet Bioweapons Program. Oral presentation at IUMS Congress Bioterrorism symposium, Sydney, Australia 1999.
4. Kondratowicz AS, Lenneman NJ, Sinn PL, ym. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:8426–31.
5. Carette JE, Raaben M, Wong AC, ym. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* 2011;477:340–3.
6. Côté M, Misasi J, Ren T, ym. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature* 2011;477:344–8.
7. Mohan GS1, Li W, Ye L, Compans RW, Yang C. Antigenic subversion: a novel mechanism of host immune evasion by Ebola virus. *PLoS Pathog* 2012;8:e1003065.
8. Basler CF, Wang X, Mühlberger E, ym. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12289–94.
9. Reid SP, Leung LW, Hartman AL, ym. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation. *J Virol* 2006; 80:5156–67.
10. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet* 2011;377:849–62.
11. Biek R1, Walsh PD, Leroy EM, Real LA. Recent common ancestry of Ebola Zaire virus found in a bat reservoir. *PLoS Pathog* 2006;2:e90.
12. Barrette RW1, Metwally SA, Rowland JM, ym. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science* 2009;325: 204–6.
13. Olival KJ, Islam A, Yu M, ym. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2013;19:270–3.
14. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, ym. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog* 2011; 7:e1002304.
15. Leroy EM1, Rouquet P, Formenty P, ym. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 2004;303:387–90.
16. Nkoghe D, Padilla C, Becquart P, ym. Risk factors for Zaire ebolavirus – specific IgG in rural Gabonese populations. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 3:S768–75
17. Taylor DJ1, Leach RW, Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol Biol* 2010; 10:193.
18. Taylor DJ, Ballinger MJ, Zhan JJ, Hanzly LE, Bruenn JA. Evidence that ebolaviruses and cuevaviruses have been diverging from marburgviruses since the Miocene. *PeerJ*. 2014;2:e556.
19. Carroll SA Towner JS, Sealy TK, ym. Molecular evolution of viruses of the family Filoviridae based on 97 whole-genome sequences. *J Virol* 2013;87:2608–16.
20. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, ym. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2014; 371:1418–25.
21. Incident Management System Ebola Epidemiology Team, CDC; Ministries of Health of Guinea, Sierra Leone, Liberia, Nigeria, and Senegal; Viral Special Pathogens Branch, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC. Ebola virus disease outbreak West Africa, September 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:865–6.
22. Shuaib F, Gunnala R, Musa EO, ym. Ebola Virus Disease Outbreak – Nigeria, July–September 2014 October 3, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:867–72.
23. Mirkovic K, Thwing J, Diack PA. Importation and Containment of Ebola Virus Disease – Senegal, August–September 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63: 873–4.
24. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa – The First 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371:1481–95.
25. 25 B Maganga CD, Kapetshi J, Berthet Nm, ym. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med* 2014; DOI:10.1056/
26. 26 Kan B1, Wang M, Jing H, ym. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J Virol* 2005;79:11892–900.
27. 27 Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, ym. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004;78:4330–41.
28. 28 Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, ym. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S177–87.
29. 29 Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, ym. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidémies a Kikwit. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S28–35.
30. 30 Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 3:S810–6.
31. Okware SI, Omaswa FG, Zaramba S, ym. An outbreak of Ebola in Uganda. *Trop Med Int Health* 2002;7:1068–75.
32. Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, ym. Safety and pharmacokinetic profiles of phosphorodiamidate morpholino oligomers with activity against Ebola virus and Marburg virus: Results of two single-ascending-dose studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6639–47.
33. Geisbert TW, Geisbert JB, Leung A, ym. Single-injection vaccine protects non-human primates against infection with Marburg virus and three species of Ebola virus. *J Virol* 2009; 83:7296–304.
34. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, ym. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against Ebolavirus challenge. *Nat Med*, julkaistu verkossa 7.9.2014.
35. Kanopathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, ym. Ebola vaccine – an urgent international priority. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 7.10.2014.
36. Gire SK, Goba A, Andersen KG, ym. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014;345:1369–72.
37. Sprenger MJW, Coulombier D. Preparedness is crucial for safe care of Ebola patients and to prevent onward transmission in Europe – outbreak control measures are needed at its roots in West Africa. *Eurosurveillance*, Volume 19, Issue 40, julkaistu verkossa 9.10. 2014.