

Ebola internationaal

Achtergronden bij inzet Nederlandse mobiele laboratoria in West Afrika

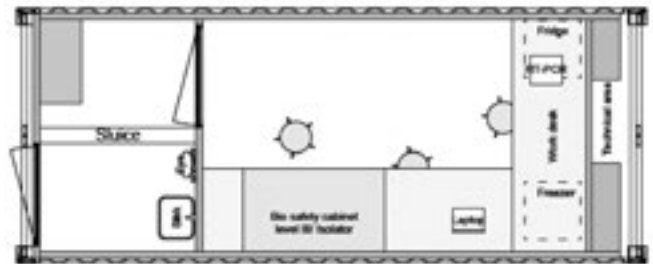
C.B.E.M. Reusken, S.Pas, S.L. Smits, B.L. Haagsmans, M.P.G. Koopmans

Snelle en betrouwbare laboratoriumdiagnostiek is essentieel in de bestrijding van ebola. De Nederlandse overheid heeft 3, mede door de afdeling Viroscience van het Erasmus MC opgezette mobiele laboratoria gefinancierd. In dit artikel de achtergronden opzet en uitvoering van dit project.

Ebola kan eenvoudig worden bestreden door geïnfecteerde personen zo vroeg mogelijk na het ontstaan van symptomen te isoleren (streven Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) binnen 2 dagen) en de contacten van deze personen gedurende 3 weken te volgen (incubatie tijd 2-21 dagen) en bij het ontstaan van symptomen eveneens te isoleren (streven WHO: alle nieuwe patiënten zijn bekende contacten zodat er geen onbekende transmissieketens meer zijn). (3) Snelle en betrouwbare laboratoriumdiagnostiek is hiervoor essentieel. Een belangrijke pijler in de internationale respons was dan ook het opzetten van lokale ebolaviruslaboratoriumcapaciteit. In februari 2015 waren er 27 internationale laboratoria actief in de 3 landen (Figuur 1) waaronder 3 mobiele laboratoria gefinancierd door de Nederlandse overheid en mede opgezet door de afdeling Viroscience van het ErasmusMC. (1)



Figuur 1 Kaart van Guinee, Liberia en Sierra Leone met overzicht van 26 internationale operationele laboratoria. Het 27e laboratorium was het 3e Nederlandse mobiele laboratorium en werd op 16 februari 2015 operationeel in Freetown. (Bron: WHO)



Figuur 2 Plattegrond van de Nederlandse labcontainers (Bron: <https://hospitainer.com>)

Inrichting mobiele laboratoria

De mobiele laboratoria zijn gebouwd door Hospitainer, een firma gespecialiseerd in de bouw van mobiele containerziekenhuizen, in samenspraak met bioveiligheidsexperts van het Erasmus MC (Figuur 2). Toegang tot de laboratoria loopt via een interlocksluit met een schoon en vies gedeelte. De laboratoriumunit heeft airconditioning, HEPA-filters, onderdruk en een BSL-3-handschoenenkabinet waar monsters van mogelijke ebolapatiënten kunnen worden uitgepakt en geïnactiveerd. Daarnaast staat in het laboratorium de benodigde apparatuur voor nucleïnezuurextractie en PCR (polymerase chain reaction). De apparatuur is gekozen en de protocollen zijn ontwikkeld vanuit de expertise van Viroscience als WHO-referentielaboratorium voor viraal hemorrhagische koorts. (2) Apparatuur en protocollen zijn eerst uitgebreid in Nederland getest, onder meer door het runnen van QC-panels beschikbaar gesteld door de WHO en vanuit het ENIVD-netwerk (European Network for Imported Viral Diseases). Naast ebola wordt in de laboratoria ook voor malaria getest met behulp van een sneltest.

Samenstelling teams

In ieder mobiel laboratorium werkten teams van 3-5 vrijwilligers afkomstig uit diverse medische en veterinaire centra en laborato-

ria. in Nederland. Daarnaast zijn er vrijwilligers van Boston University uitgezonden. De vrijwilligers kregen een theoretische en praktische training van 1 week in Londen en Rotterdam waarbij aspecten als ebola-epidemiologie en -virologie, biologische veiligheid en kwaliteitscontrole, maar ook persoonlijke veiligheid, lokale omgangsvormen en fysiek en geestelijk welzijn aan de orde kwamen. De teams werden met zorg samengesteld zodat in ieder team voldoende ervaring aanwezig was met humane patiëntendiagnostiek, kwaliteitscontrole, moleculaire detectie via real-time PCR en BSL3-werk. De benodigde wetenschappelijke literatuur, Standard Operating Procedures (SOP's), technische informatie, werklísten en documenten voor kwaliteitscontrole waren beschikbaar via een digitaal platform.

Ook werd gelet op de teamdynamiek. In totaal zijn er 68 vrijwilligers in 18 teams uitgezonden, ieder voor een periode van 4-5 weken. Een aantal vrijwilligers is tweemaal uitgezonden. De Rijksdienst voor ondernemend Nederland (RVO) droeg zorg voor de personeelszaken rondom de uitzending tot 15 juni 2015, waarna deze taak werd overgenomen door het ErasmusMC.

Locaties laboratoria

Het eerste mobiele laboratorium werd eind december 2014 onder de hoede van de ngo (niet-gouvernementele organisatie) Partners In Health (PIH) geplaatst in Koidu (Kono) in Sierra Leone. (Foto 1) In deze regio ontstond begin december 2014 een nieuwe ebola-haard. Omdat de doorlooptijd van de tests voor het ebolabehandelcentrum (ETC) te lang was—minimaal 3 dagen—kon deze nieuwe uitbraak niet voldoende bestreden worden. Met de komst van het mobiele laboratorium werd de doorlooptijd teruggebracht naar 6 uur. Het mobiele laboratorium staat in het noordoosten van Sierra Leone, nabij de regio in Guinee waar de epidemie begon. Deze geografische locatie—waar Sierra Leone en Guinee elkaar grenzen—is bovendien van groot belang voor de surveillance van ebola in de eindfase van de epidemie.

Het tweede mobiele laboratorium werd half januari geplaatst in Sinje (Grand Cape Mountain), Liberia bij een ETC. Ook hier vanwege te lange doorlooptijden en nog volop circulerend ebolavirus (Foto 2). Het laboratorium en het team waren in Sinje ingebed bij de ngo International Organization for Migration. Het derde mobiele laboratorium werd begin februari geplaatst bij PIH op het terrein van het Princess Christian Maternity Hospital in Freetown, Sierra Leone (Foto 3). Personen die zich hier voor zorg meldden werden op basis van hun temperatuur en klachten beoordeeld, en bij verdenking van ebola apart gezet in een holdingcentrum in afwachting van de testuitslag. Ze kregen dan geen optimale zorg en de kans bestond dat ze door medepatiënten geïnfecteerd werden. Zo werden er geen (spoed) keizersneden uitgevoerd en stierven vrouwen ook nodeloos aan niet-ebolavirusgerelateerde complicaties omdat de uitslag van de ebolatest te lang op zich liet wachten en ze niet geholpen werden. Met de komst van het mobiele laboratorium werd de doorlooptijd van minimaal 3 dagen teruggebracht naar 6 uur.

Feitelijke inzet

Het mobiele laboratorium in Koidu was operationeel van 13 januari tot 8 augustus 2015. Tot 15 juli 2015 zijn 2726 monsters succesvol geanalyseerd op aanwezigheid van ebolavirus en 799 monsters op malaria. In 34 monsters afkomstig van 28 patiënten werd de aanwezigheid van ebolavirus vastgesteld, in 217 monsters van 143 patiënten malaria. In de laatste 2 maanden zijn in het laboratorium ook lokale trainees opgeleid voor het veilig en accuraat uitvoeren van ebolavirus- en malariadiagnostiek. In totaal zijn er 8 teams uitgezonden naar dit laboratorium. Het is gesloten omdat de financiering niet gecontinueerd werd. Het laboratorium is overgenomen door Public Health England en verplaatst naar Kenema ter ondersteuning van lokale laboratorium activiteiten aldaar.



Foto 1 Nederlands mobiele laboratorium in Koidu, Kono (Bron: Teams Kono)



Foto 2 Aankomst van de labcontainer in Sinje, Liberia (Bron: Teams Sinje)

Het mobiele laboriorium in Sinje was operationeel van 30 januari tot 17 maart 2015 met inzet van 3 teams. Het werd gesloten vanwege een gebrek aan vrijwilligers als gevolg van de snelle afname van ebolapatiënten Liberia. Gedurende de operationele periode zijn 185 monsters succesvol geanalyseerd op ebolavirus en 68 monsters op malaria. In monsters van 2 patiënten werd de aanwezigheid van ebolavirus vastgesteld; malaria in 17 monsters afkomstig van 13 patiënten. Het laboratorium werd overgedragen aan het ministerie van Volksgezondheid van Liberia, dat met hulp van de Centers for disease Control and Prevention (CDC) een aantal permanente laboratoria inricht, waar dit mobiele laboratorium in wordt opgenomen.

Het mobiele laboratorium in Freetown was operationeel van 18 februari - 18 augustus 2015. Tot 15 juli 2015 zijn 2483 monsters succesvol geanalyseerd op ebolavirus waaronder 16 positieve patiënten zijn geïdentificeerd. Daarnaast zijn er 1725 monsters getest op malaria waarbij in 635 monsters van 599 patiënten malaria werd vastgesteld. Medio juli reisde het zevende en laatste team van vrijwilligers naar het laboratorium. De laatste 2 maanden zijn er in het lab lokale trainees opgeleid. Het laboratorium is door de overheid van Sierra Leone in bruikleen gegeven aan de ngo "Emergency" die het met steun van het Italiaanse mobiele laboratorium en met, door de Nederlandse Mobiele laboratoria opgeleidde, lokale mensen runt.

Laboratoriumsamenwerking

De teamleider van het laboratorium in Freetown (Sierra Leone) maakte deel uit van een overlegstructuur die was opgezet door de Lab Technical Working Group van het ministerie van Volksgezondheid.

Dit ministerie houdt overzicht en toezicht op de diverse laboratoriumactiviteiten in Sierra Leone. Aan het overleg namen ook vertegenwoordigers van andere mobiele laboratoria deel. Met de langdurige circulatie van ebolavirus is genetische diversiteit in het virus ontstaan die gebruikt kan worden voor het opsporen van pockets van transmissie. Omdat sequencingcapaciteit niet beschikbaar was en het internationaal versturen van klinisch materiaal van biosafteyklasse 4-pathogenen zeer moeilijk, duur en tijdrovend is, werd door de Universiteit van Cambridge met financiering van de Wellcome Trust in Sierra Leone een sequencingfaciliteit opgezet. Daar wordt vrijwel real-time de sequentie bepaald van ebolavirus in nieuw gediagnosticeerde patiënten, waarbij de lokaal gegenereerde data internationaal door bio-informatici en epidemiologen worden geanalyseerd. Ook positieve materialen van de Nederlandse mobiele laboratoria werden daar geanalyseerd. Op dit moment zijn 48 volledige ebolavirusgeenoomsequenties bepaald van 44 patiënten die in een Nederlands mobiel laboratorium werden gediagnosticeerd. Een deel van de bepalingen was binnen 2 weken na afname van klinisch materiaal bekend en gerapporteerd aan WHO. Een aantal van de bepaalde geenoomsequenties was afkomstig van patiënten uit het Magazine Wharfgebied, Freetown, Sierra Leone, waar eind juni 2015, na 2 weken zonder meldingen van ebolavirus, een haard van ebolavirustransmissie ontstond. (3) Met behulp van de lokaal opgezette sequencingfaciliteit konden we laten zien dat het virus dat circuleerde in dit gebied een geenoomsequentie had met een genetisch signatuur (een reeks van 13 T- naar C-mutaties) vergelijkbaar met het virus van een eerdere patiënt uit november 2014. Dit suggereert dat het virus dat circuleerde in het Magazine Wharfgebied een directe afstamming was van een virus dat voor het eerst getypeerd werd in november 2014. In de tussentijdse



Foto 3 De derde labcontainer op zijn plek met en zonder ombouw in Freetown, Sierra Leone (Bron: teams Freetown)

6-7 maanden is een virus met hetzelfde signatuur niet gezien. Dit is niet geheel onverwachts omdat het aantal patiënten waarvan het volledige ebolavirusgenoom bepaald is, een fractie is van de meer dan 27.000 ebolaviruspatiënten. Het laat echter wel zien dat het bepalen van volledige ebolavirusgenoomsequenties gebruikt kan worden voor het traceren van transmissieketens.

Toekomst

De ebolabestrijding is begin 2015 een nieuwe fase ingegaan, waarbij een aantal van de ingezette mobiele laboratoria zijn gestopt en de functie van de overgebleven laboratoria zijn veranderd van noodrespons naar inzet in een bredere surveillancestrategie om de allerlaatste ebolaviruscasus te vinden en de juiste differentiaaldiagnostiek te bieden. Ook is de discussie op gang gekomen over de mogelijkheid om de laboratoria te gebruiken bij de opbouw van een duurzaam laboratoriumnetwerk in West-Afrika ter ondersteuning van individuele patiëntendiagnostiek, surveillance en bestrijding van toekomstige uitbraken van bijvoorbeeld ebola. Ebolavirus zal blijven circuleren in lokaal *wildlife* en in de toekomst mogelijk weer opduiken in de humane populatie. Als het goed is, is men dan goed voorbereid om de uitbraak snel te controleren, hopelijk met inzet van de dan lokaal geïntegreerde Nederlandse mobiele laboratoria. (4)

Auteurs

C. B.E.M. Reusken, viroloog, S. Pas, viroloog, S.L. Smits, viroloog, B.L. Haagmans, viroloog, M.P.G. Koopmans, viroloog, afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam.

Dankwoord

Zeer velen droegen bij aan dit project. Grote dank aan de vrijwilligers die de labs gerund hebben in West-Afrika en hun werkgevers die dit mogelijk gemaakt hebben: Adam Hume, Amber Hendriks, Anne van der Linden, Annelies Mesman, Annemieke Dinkla, Arie Kant, Bart Kooi, Bas van der Veer, Chantal Reusken, Cindy Warringa, Eline Verheij, Ellis Meuleman, Emily Nelson, Emre Kucukkose, Erik van Hannen, Evelien Kern, Felix Geeraedts, Florine Scholte, Gudrun Freidl, Guido van der Net, Hans Naus, Harry Vennema, Heidi De Gruyter, Hein Sprong, Heleen Klos, Henny Pieterse Bruins, Irma Verhoofstad, Jacqueline Schelfaut, Janienne Klaasse, Janke Schinkel, Janko van Beek, Jelke Fros, Jennifer de Jong, Jeroen Cremer, Jeroen Roose, Jet Kant, Joffrey van Prehn, Jolanda Maaskant, Judy Yen, Jurje Siegers, Katja Wolthers, Lesla Bruijnesteijn, Lisa de Ruijter, Ludo Oostendorp, Marion Nederpel, Marion Sunter, Marloes Dullaart, Martine Slop, Matthew McCall, Nancy Beerens, Naomi Berkeveld, Nathalie van Burgel, Nicole van Manen, Nienke van Teijlingen, Nina Hertoghs, Petra van den Doel, Pieter Smit, Richard de Boer, Robbert Bentvelsen, Robin van Houdt, Ruud Jansen, Saskia Bierman, Seta Jahfari, Stefan Boers, Stephanie Blanc, Suzan Pas en Viviana Cobos.

Logistiek en training team Erasmus MC: Jolanda Maaskant, Judith Guldemeester, Chantal Burghoorn-Maas, Anouk Gideonse, Hans Kruining, Saskia Smits, Rogier Bodewes, Carolien van de Sandt, Robin Huisman, Suzan Pas, Marion Koopmans, Bart Haagmans, Chantal Reusken, Heidi de Gruyter, Guido van der Net, Jaap van Hellemond. Daarnaast Rolof Mulder, Simon Postma en overige medewerkers van Hospitainer. Tenslotte Derk de Haan (RVO), PIH en IOM voor alle logistieke ondersteuning en SAVE the Children an Artsen zonder Grenzen voor trainingsondersteuning. Daarnaast dank aan de Raad van Bestuur ErasmusMC voor ondersteuning van de uitzending na de stopzetting van de ondersteuning door de Nederlandse overheid op 15 juni 2015.

Correspondentie

c.reusken@erasmusmc.nl

Literatuur

1. WHO: Ebola Response Roadmap Situation Report. 11 February 2015. 2015. (Accessed 09012, 2014, at <http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-11-february-2015>.)
2. Reusken C, Niedrig M, Pas S, et al. Identification of essential outstanding questions for an adequate European laboratory response to Ebola virus Zaire West Africa 2014. *Journal of Clinical Virology* 2015.
3. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-15-july-2015>
4. Smits S, Pas S, Reusken C, et al. Genotypic anomaly in Ebola virus strains circulating in Magazine Wharf area, Freetown, Sierra Leone, 2015. *Eurosurveillance* 2015.