

10th International Global Virus Network (GVN) meeting: Eradication and control of (re-) emerging viruses

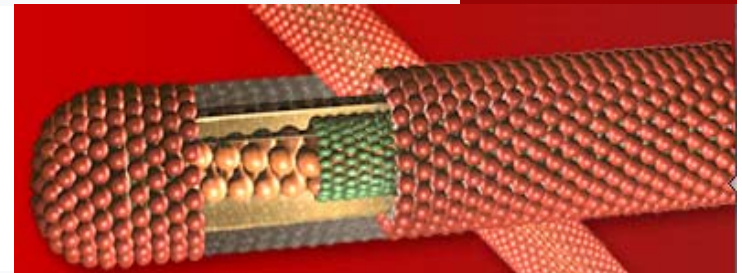
Marburg and Ebola viruses

Stephan Becker
Philipps-Universität Marburg



Les Pensières Center for Global Health
Veyrier-du-Lac - France

November 28-30th, 2018



Filoviridae (order Mononegavirales)

Ebolavirus

Taï Forest Ebolavirus

Taï Forest Virus

Sudan Ebolavirus

Sudan Virus

Zaire Ebolavirus

Ebola Virus

Bundibugyo Ebolavirus

Bundibugyo Virus

Reston Ebolavirus

Reston Virus

Marburgvirus

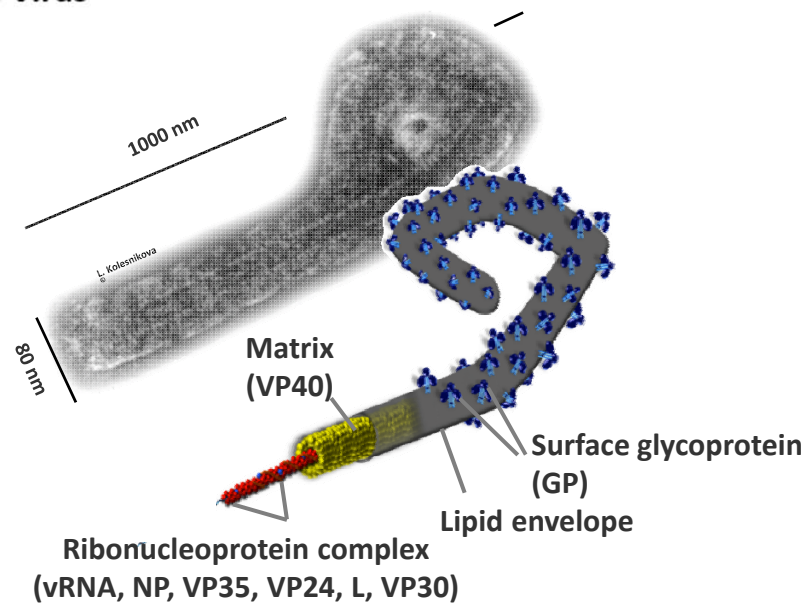
Marburg Marburgvirus

Marburg Virus
Ravn Virus

Cuevavirus

Lloviu Cuevavirus

Lloviu Cuevavirus



First documented outbreak of a filovirus, Germany 1967

24.8.67 STADT MARBURG

In den Behringwerken:

Mysteriöse Erkrankung von elf Angestellten

Gesundheitsbehörde betont: Kein Gelbfieber / Keine Impfungen

„Elf Mitarbeiter der Behringwerke sind seit dem 15. August an einer noch nicht abgeklärten, wahrscheinlich tropischen Infektion erkrankt“, teilte gestern das Gesundheitsamt Marburg mit. Nach den bisherigen ärztlichen Ermittlungen scheinen frisch importierte Rhesus-Affen die Überträger zu sein. Die Medizinische Klinik, das Hygienische Institut und die Behringwerke bemühen sich zur Stunde noch um die Klärung des mysteriösen Falles.

Um eventuellen Unruhen unter der Belegschaft der Behringwerke vorzubeugen, fand gestern nachmittag eine Betriebsversammlung statt. Darin wurde mitgeteilt:

- Die Erkrankungen traten fast schlagartig auf.
- Eine Übertragung von Mensch zu Mensch konnte bis heute nicht beobachtet werden.
- Neue Erkrankungen sind nicht festgestellt worden.

„Wir sorgen uns um unsere Kollegen“, sagte ein Angestellter der Marburger Behringwerke. „Allerdings fürchten wir nicht, selbst noch angesteckt zu werden.“ Der Grund: In den Familien der Erkrankten scheint bislang niemand infiziert zu sein. Ein Arzt: „Wir wissen aber nicht, wie lange die Inkubationszeit dauert — wieviel Tage nach der Ansteckung vergehen, ehe die Krankheit ausbricht!“

Über den Zustand der elf Patienten werden unterschiedliche Angaben gemacht. Die Erkrankungen sollen „leicht“ bis „ernst“ sein.

- Vorwiegend traf die Marburger Gesundheitsbehörde verschiedene Sicherheitsmaßnahmen. Ein Sprecher: „In einem Fall erteilten wir Berufsverbot, weil dieses Familienmitglied eines Erkrankten in einem Lebensmittelgeschäft arbeitete.“ Einige Werksangehörige, die um Schutzimpfungen baten, wurden
- von den Behringwerken abgewiesen. Ein Sprecher des Unternehmens: „Gegen was sollen wir denn die Leute impfen, wenn wir nicht die Krankheit kennen!“

Eines jedoch gilt als sicher: Der Verdacht, daß es sich um Gelbfieber bei den elf Patienten handele, hat sich nicht bestätigt. Um der geheimnisvollen Krankheit so schnell wie möglich auf die Spur zu kommen, soll nötigenfalls eine ärztliche Kommission mit Medizinern verschiedener Fachrichtungen gebildet werden.

- „Bei den Patienten ist eine feingewebige Veränderung der Leber zu beobachten“, erklärte Prof. Dr. Martini, Direktor der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität, in einer Pressekonferenz mit dem Hygienischen Institut, den Behringwerken und dem Gesundheitsamt am späten Mittwochabend. Da sich die Marburger Ärzte nicht kompetent fühlten, die Tropenkrankheit zu behandeln, sei Verbindung mit dem Tropeninstitut in Hamburg aufgenommen worden. „Die Erkrankungen in Marburg, Frankfurt und Freiburg sind ein außergewöhnliches Ereignis“, erklärte ein Professor. Eine fernschriftliche Anfrage der Behringwerke an die Weltgesundheitsorganisation in Genf brachte keinen Erfolg. Wie in der

- Marburg, Frankfurt, Belgrade.
- Primary cases: Lab workers with contact to tissue of imported monkeys (Uganda).
- Secondary cases: relatives, health care workers.
- 32 cases, CFR: 25%.

1976: Outbreak of Ebola Virus in DR Kongo and Sudan



Mononegavirales

Filoviridae

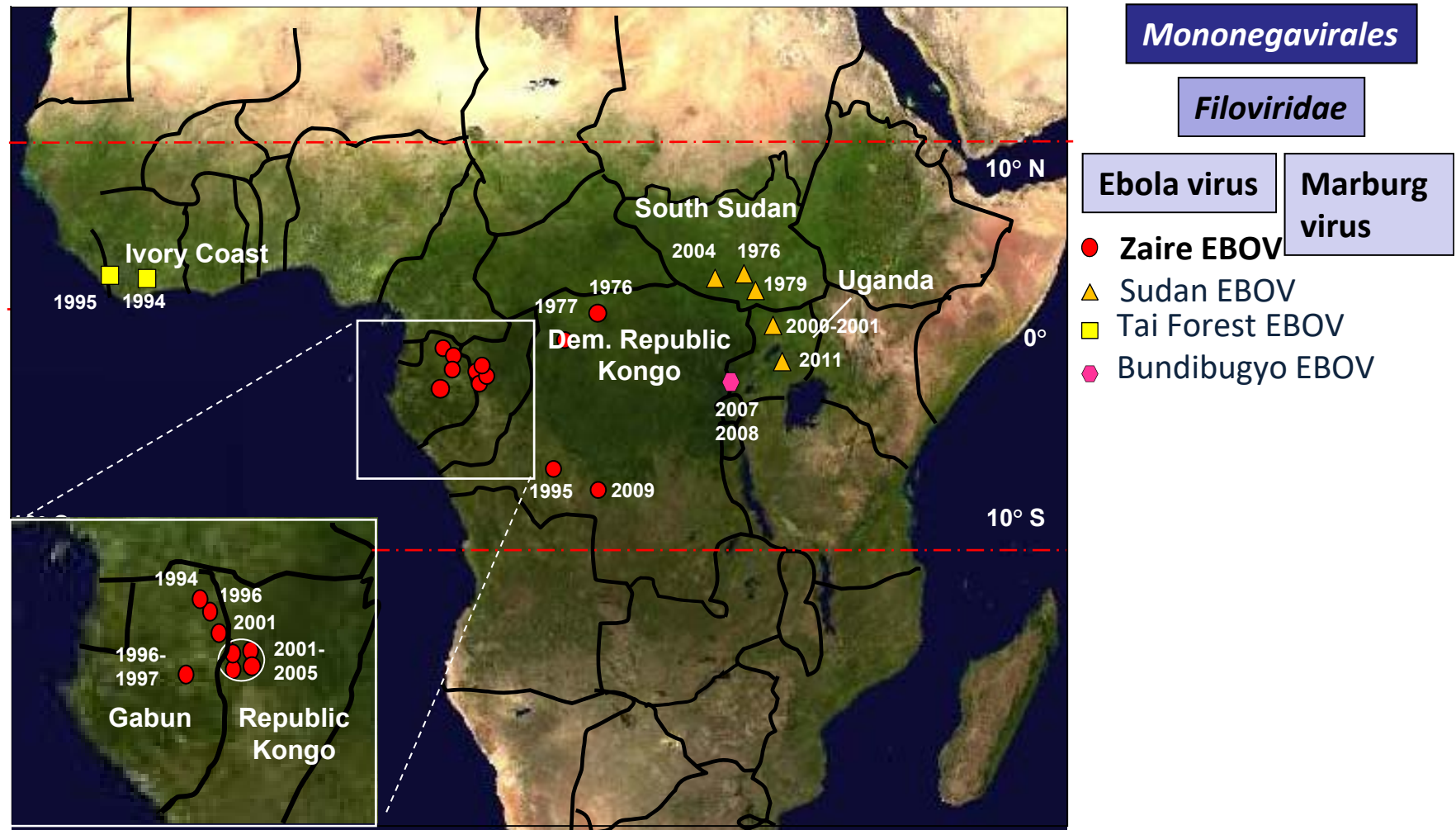
Ebola virus

**Marburg
virus**

● **Zaire EBOV**

▲ **Sudan EBOV**

Ebola virus epidemiology



Ebola virus

West Africa 2014/16



Ebola virus West Africa 2014/16



Socio-economic impact

- schools closed for > 6 months,
- agricultural output (including domestic food production) dropped dramatically,
- activities in mining were scaled back,
- cross-border trade stopped completely.

GDP dropped by 7 – 20%



May 2015: Finally.....!?



How has this been achieved?



Education



Behavioral changes

Unprecedented international help:

- People
- Infrastructure
- Money

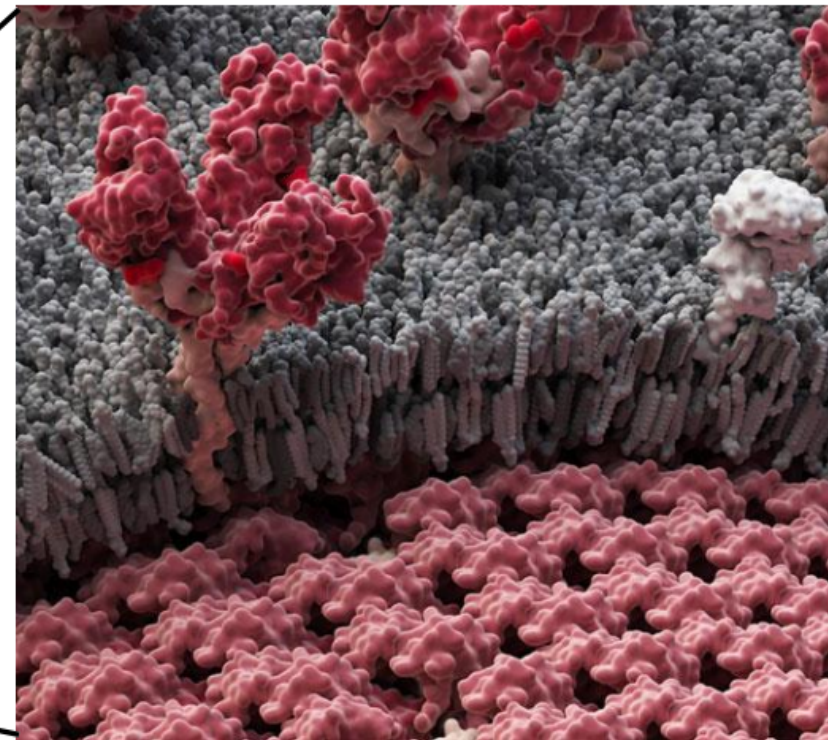
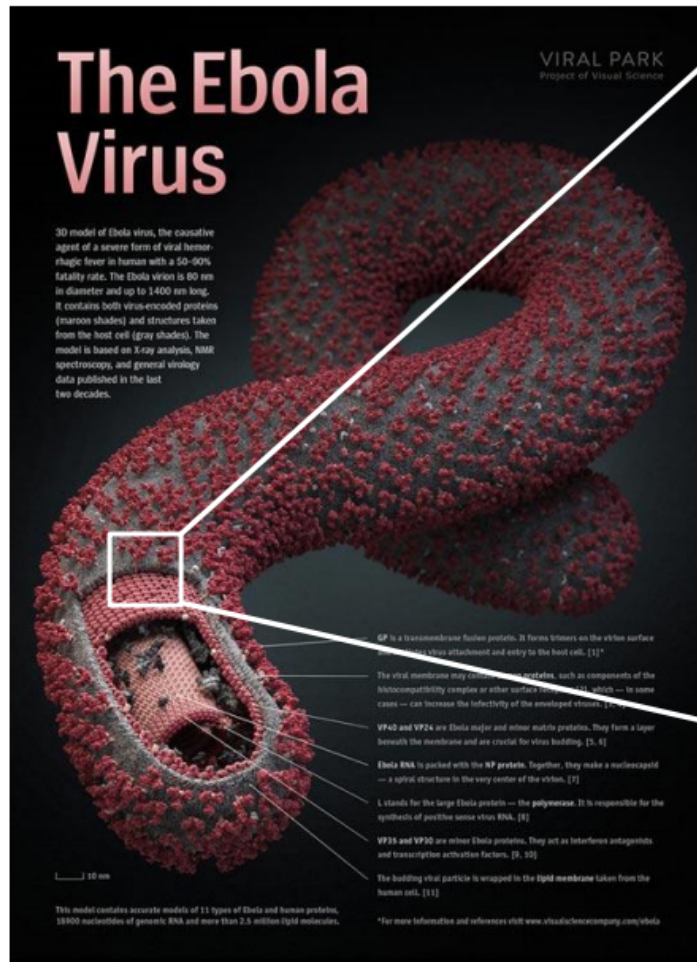
Lessons learned



- **Health Infrastructure** needs to be strengthened in many countries facing outbreaks of emerging pathogens (not only Ebola virus)
- **Building trust** between the national/international help teams and the local population at risk is most important.
- **Community engagement** is key to contain outbreaks
- **Preparedness** for known emerging viruses needs to be improved (vaccines, antivirals)
- Be prepared for **the unexpected**

What about anti-Ebola virus vaccines?

The surface glycoprotein GP is the primary vaccine target

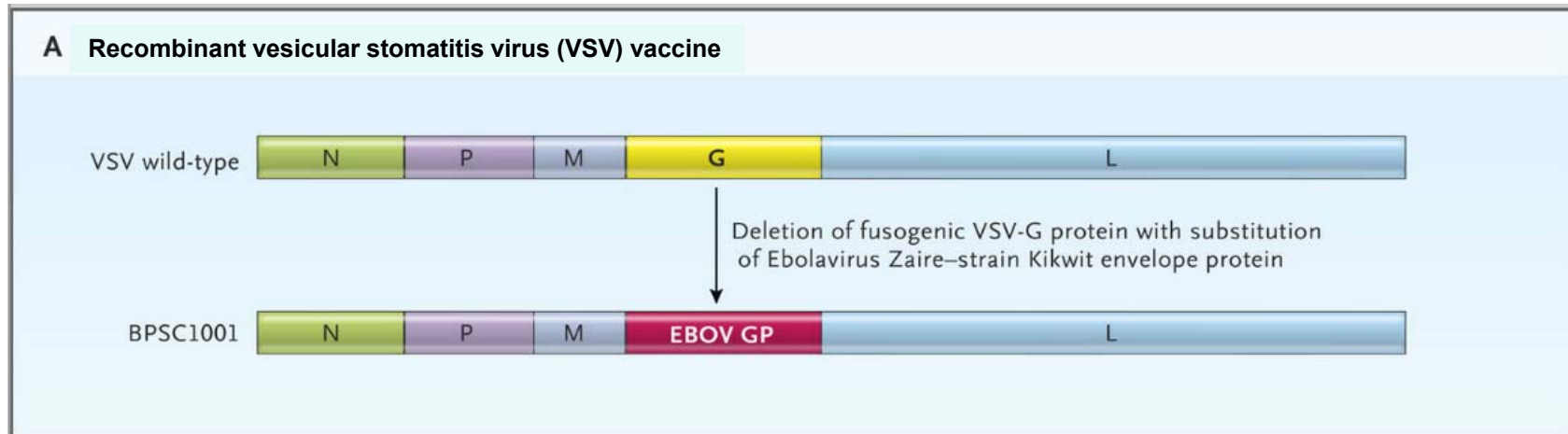


Immunological goal is induction of effective antibody and CD8 T cell responses for both acute and durable protection

2

Visualscience.ru

Ebola virus Vaccine Candidates



- Replication-competent virus
- 1 dose protected macaques from lethal challenge
- Treatment 1h after infection protected 50% of animals
- No pre-existing immunity in humans

➔ Ideal candidate in an epidemic scenario!?

Geisbert et al, 2009, J Virol; Jones et al, 2005, Nat Med; Feldmann et al, 2011, PLOS Pathog

Clinical trials testing VSV-ZEBOV GP

Studies conducted November 2014 – January 2015

ORIGINAL ARTICLE

Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe

S.T. Agnandji, A. Huttner, M.E. Zinser, P. Njuguna, C. Dahlke, J.F. Fernandes, S. Yerly, J.-A. Dayer, V. Kraehling, R. Kasonta, A.A. Adegnika, M. Altfeld, F. Auderset, E.B. Bache, N. Biedenkopf, S. Borregaard, J.S. Brosnahan, R. Burrow, C. Combescure, J. Desmeules, M. Eickmann, S.K. Fehling, A. Finckh, A.R. Goncalves, M.P. Grobusch, J. Hooper, A. Jambrecina, A.L. Kabwende, G. Kaya, D. Kimani, B. Lell, B. Lemaître, A.W. Lohse, M. Massinga-Loembe, A. Matthey, B. Mordmüller, A. Nolting, C. Ogwang, M. Ramharter, J. Schmidt-Chanasit, S. Schmiedel, P. Silvera, F.R. Stahl, H.M. Staines, T. Strecker, H.C. Stubbe, B. Tsoba, S. Zaki, P. Fast, V. Moorthy, L. Kaiser, S. Krishna, S. Becker, M.-P. Kieny, P. Bejon, P.G. Kremsner, M.M. Addo, and C.-A. Siegrist*

Ring vaccination



Articles

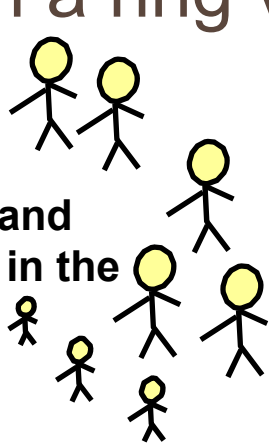
Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial



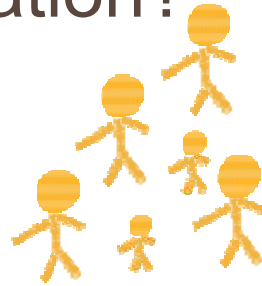
Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacho, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hossmann, Mandy Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, Conall H Watson, Sakoba Kéita, Marie Paule Kieny*, John-Arne Røttingen*

Ring Vaccination: Who is offered the Ebola vaccine in a ring vaccination?

Family members and persons who live in the same household



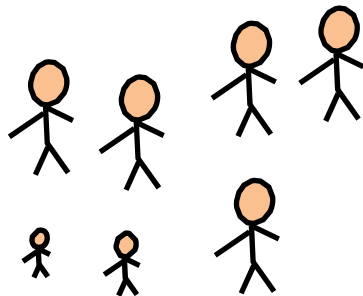
High risk contact: close contact with patient body or body fluids, linen, or clothes



Household members of high risk contacts



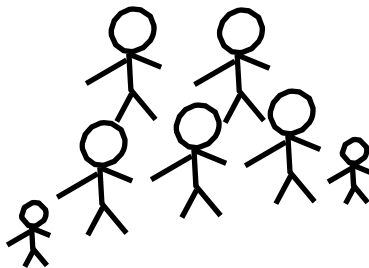
Neighbours



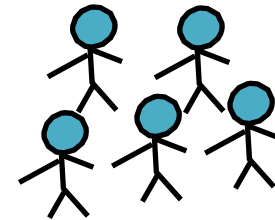
Lab confirmed EVD case



Persons who visited the symptomatic patient



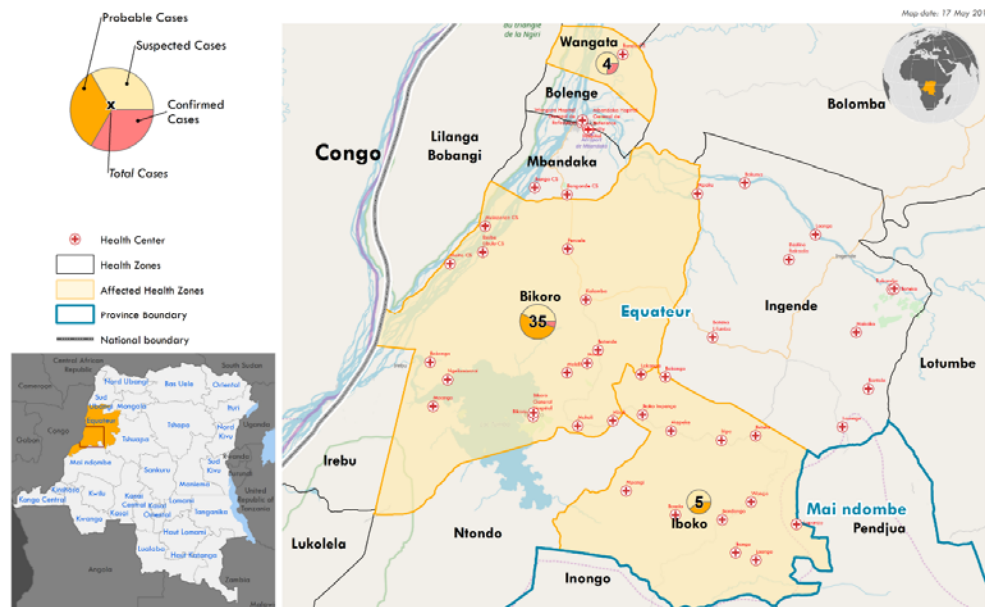
Local & international HCWs & FLWs in the affected areas and those working in areas at risk of expansion of the outbreak



Ebola outbreak in DRC, 2018 (Equateur Province)

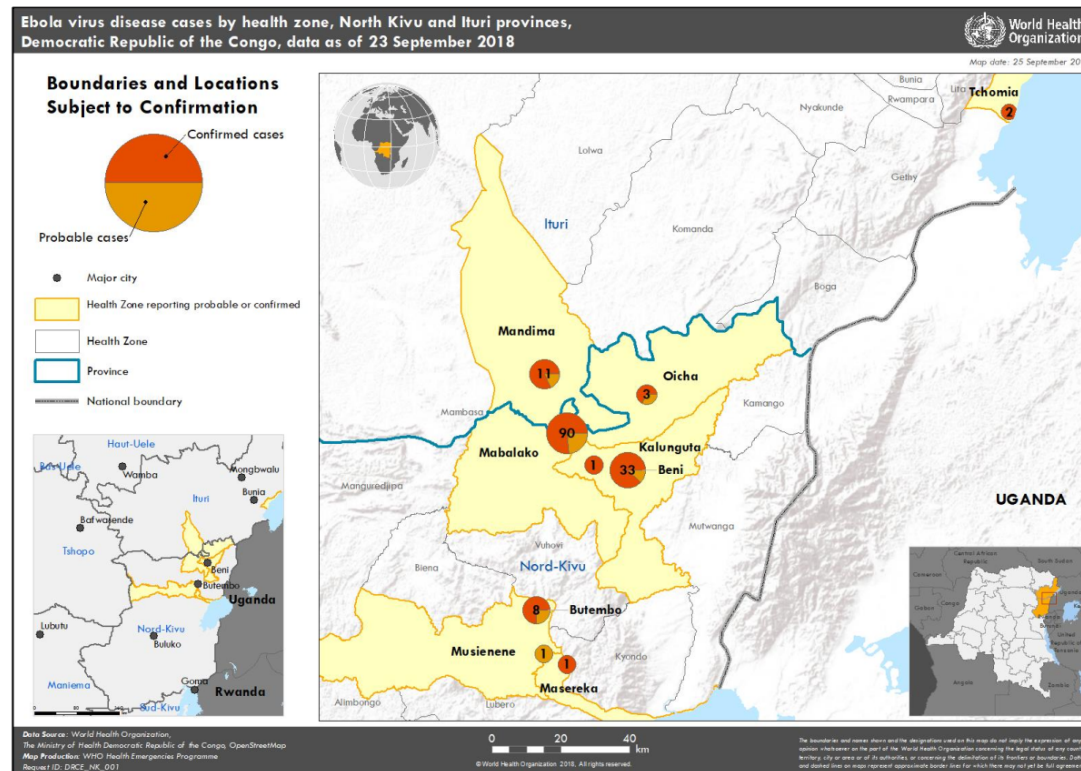
March 2018: First cases reported, outbreak declared

Jul 2018: 53 cases including 29 deaths



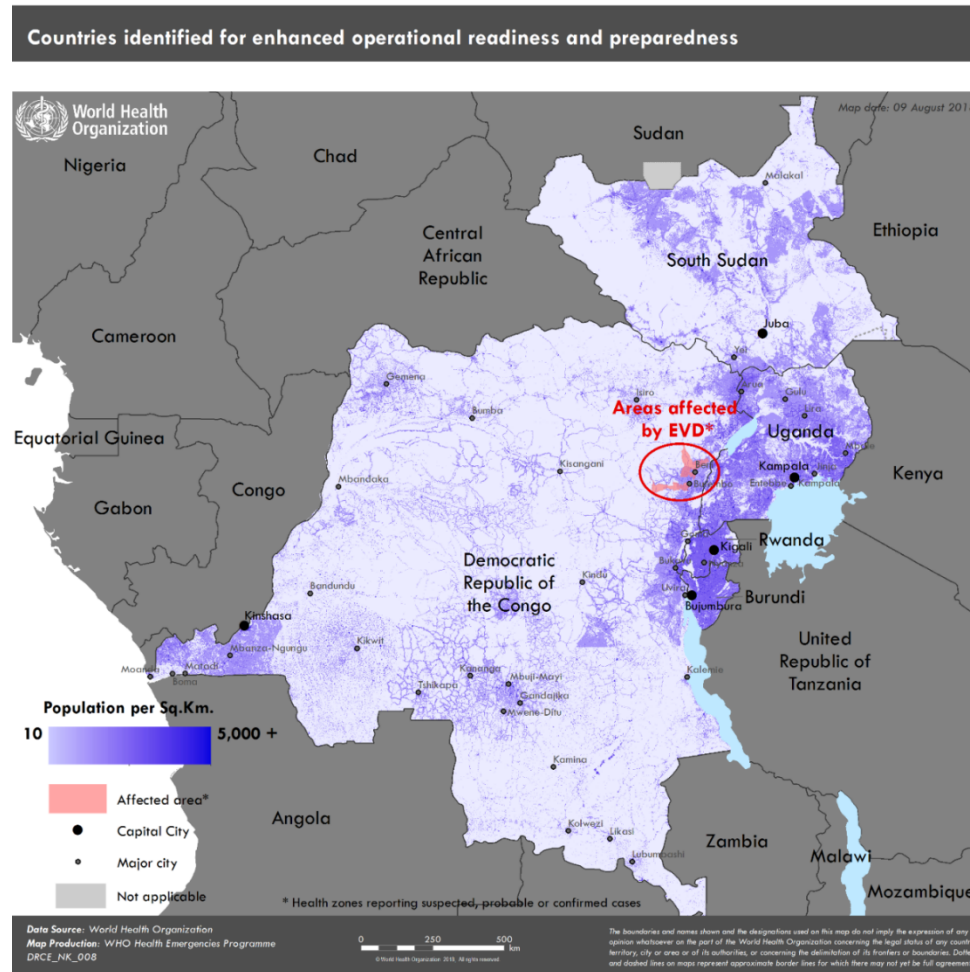
3.330 people have been vaccinated against Ebola virus

Ebola outbreak in North Kivu/Ituri provinces, DRC, August 2018



- Densely populated province, borders with Uganda and Rwanda
- Intense insecurities, humanitarian crisis
- 1 Mio internally displaced people
- Outbreaks of cholera, measles, monkey pox

Population densities in DRC



Ebola outbreak in **North Kivu/Ituri** provinces, DRC

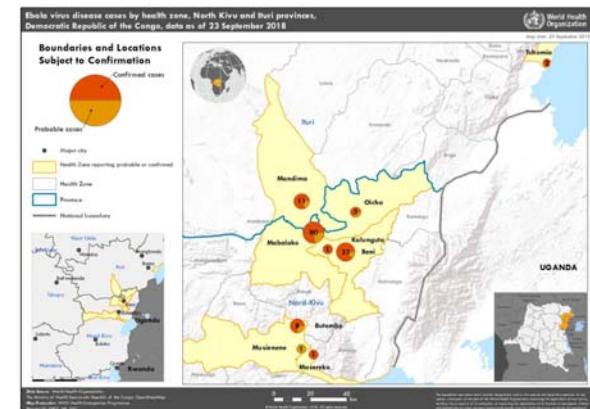
Latest numbers as of 26 November 2018

Total cases: 421

- Confirmed cases: 374
- Probable cases: 47

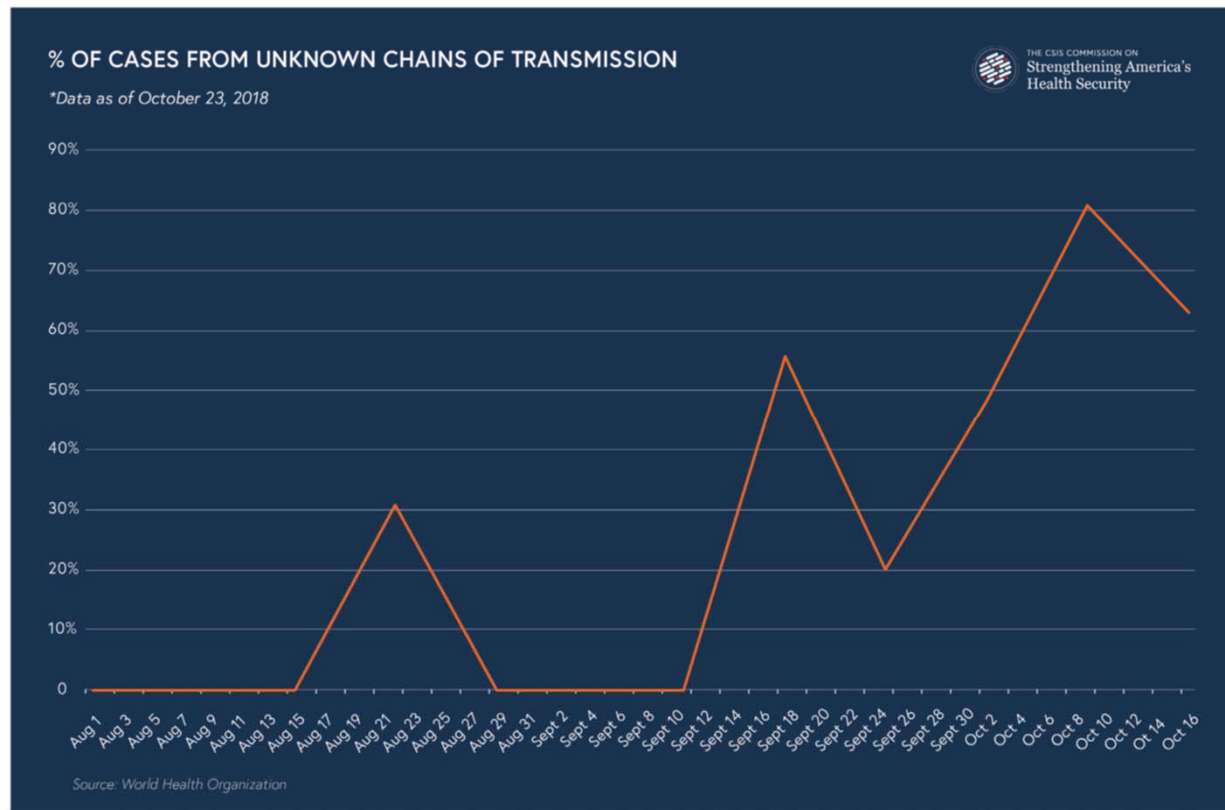
Deaths: 241

- Confirmed: 194
- Probable: 47

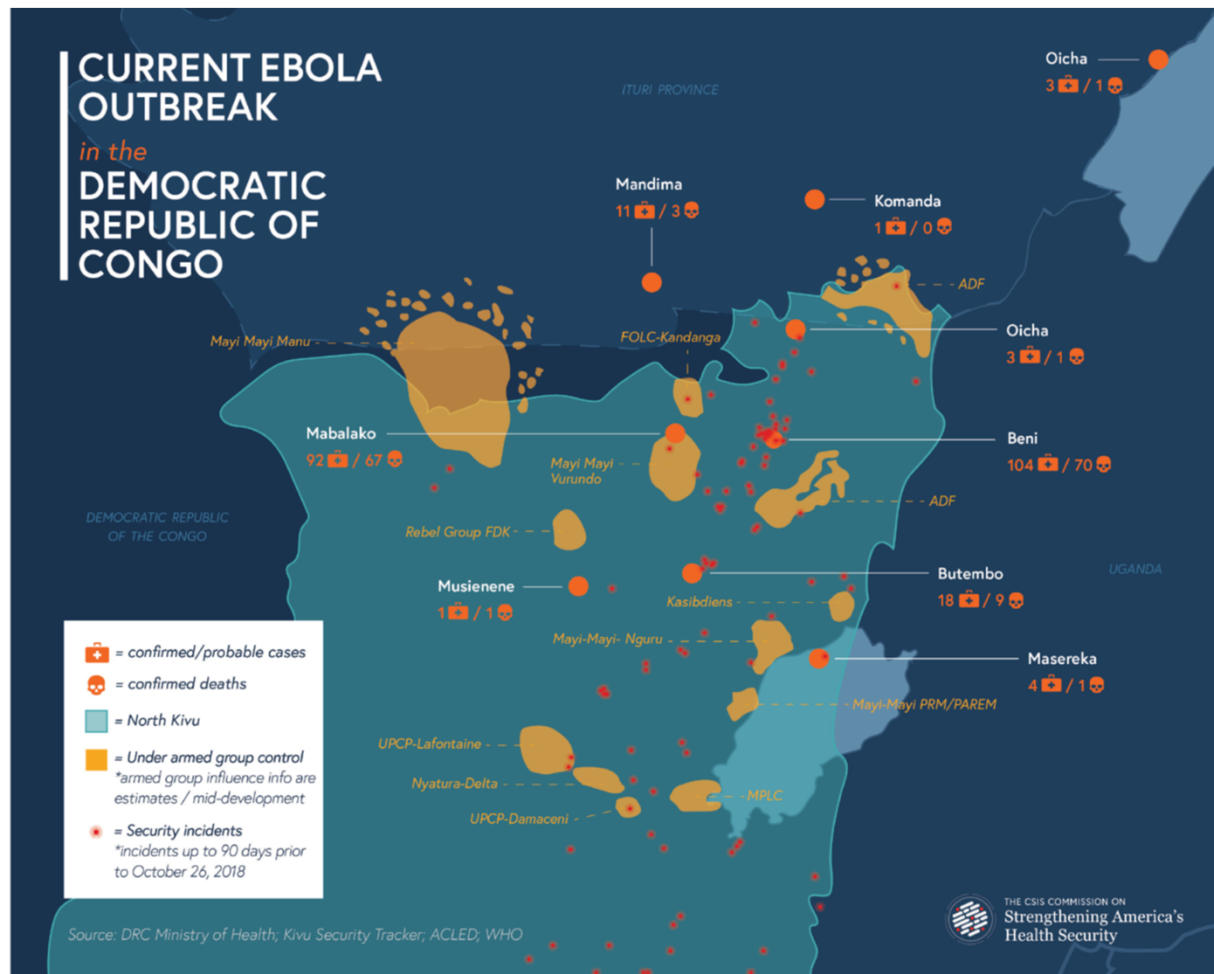


Ebola outbreak in **North Kivu/Ituri** provinces, DRC

Cases from unknown chains of transmission

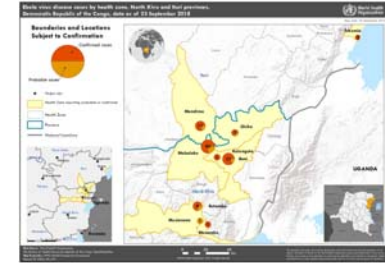


Ebola outbreak in North Kivu/Ituri provinces, DRC



Ebola outbreak in North Kivu province

Anti-Ebola virus vaccination



**36 612 people consented and were vaccinated
(Nov 26, 2018)**

- **Contacts of patients (ring vaccination)**
- **Health Care Workers**
- **Burial Teams**

Clinical trial testing anti-Ebola virus treatment options during the North Kivu outbreak

- Randomized controlled clinical trial
- Compare 3 different antibody treatments and an antiviral drug, no placebo included
- Sponsor: INBR of the Congo

Study arms:

- **Remdesivir** (Gilead)
- **Zmapp** (Mapp Biopharmaceuticals)
- **REGN 3470-3471-3479** (Mabs, Regeneron)
- **mAb 114**, (National Institutes of Health and DRC's National Institute of Biomedical Research)

Outbreaks of Emerging Viruses

- Unpredictable
- Impact on all aspects of life
 - Individual health
 - Public health
 - Social networks
 - Economy



Outbreaks of Emerging Viruses

Public Health authorities



- Quarantine measures
- Epidemiological investigations
- Risk assessment
- Scientific **policy advice**
- **Information** of the public
- ...

Academic research



- **Identification** and **characterization** of novel pathogens
- Rapid development of **diagnostic tools**
- **Patient management** (University Medical Centers)
- Rapid development of **vaccine candidates**
- **Antivirals**
- **Promote investigator initiated clinical studies**
+ industrial development, production and marketing