

Hanna Merk, leg läkare [hanna.merk@smi.ki.se](mailto:hanna.merk@smi.ki.se)

Johan Giesecke, professor; båda vid avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

## Marburgfeber i Angola – epidemin kväst, men sjukdomen finns kvar

■ Nyligen har uppmärksamhet riktats mot ett utbrott av hemorragisk feber som pågår i Uigeprovinnsen i norra Angola. Utbrottet tros ha börjat i oktober 2004. Den 21 mars 2005 kunde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) konstatera att agens var Marburgvirus. Man hade då kunnat påvisa virus i nio av de tolv fall som man fått prov från. Den 17 juni hade över 400 fall rapporterats med en dödlighet över 80 procent. [1].

### Tidigare utbrott

I Tyskland och i före detta Jugoslavien insjuknade år 1967 31 personer ungefär samtidigt i en febersjukdom som i vissa fall var associerad med blödningar. Sju personer avled. De flesta hade arbetat med vävnad och blod från laboratoriedjur (gröna apor) som importerats från Uganda. Man lyckades isolera det virus som orsakat sjukdomen och uppkallade det efter den stad där det först isolerades, Marburg [2] (Figur 1). Sedan dess har det skett flera utbrott med Marburgvirus (Tabell I):

- 1975 uppträdde ett fall i Sydafrika; man tror att patienten smittades i Zimbabwe. Tre personer utvecklade symtom, en avled.
- 1980 i Kenya insjuknade en man, och ytterligare en person utvecklade symtom. Den förstnämnde mannen avled.
- 1987 i Kenya avled en man av Marburgfeber.
- 1990 i Sverige, Linköping, vårdades en svensk man med viral hemorragisk feber. Sannolikt orsakades sjukdomen av ett virus från samma familj som Marburgvirus. Han smittades i Kenya men hann återvända till Sverige innan han insjuknade. Mannen överlevde, och några sekundärfall uppstod inte.
- 1998–2000 ägde ett större utbrott rum i Kongo där 1 54 fall konstaterades, 128 personer avled.

Även om det var utbrottet i Marburg som ledde till att man isolerade virus har det sannolikt ägt rum flera sporadiska utbrott av Marburgfeber i Centralafrika sedan mycket lång tid tillbaka [3]. I en populationsbaserad studie från Centralafrikanska republiken i början av 1990-talet hade 3,2 procent av över 4 000 provtagna antikroppar mot Marburgvirus [4].

### Marburgvirus

Marburgvirus är ett av de virus som kan orsaka viral hemorragisk feber (VHF), även kallad blödarfeber. Andra exempel på VHF är Ebola, Lassafeber och gula febern. Marburg- och Ebolavirus tillhör familjen filovirus (filum, tråd på latin). Filovirus är »negative sense«-enkelsträngade RNA-virus som omges av lipidhöljen [5]. Alla utbrott och sporadiska fall av Marburgfeber har skett i eller med anknytning till Afrika. Jak-

### Sammanfattat



I norra Angola pågår det hittills största kända utbrottet av Marburgfeber med över 400 fall och med en dödlighet över 80 procent.

Insjuknandet kännetecknas av hastigt påkommen feber med influensaliknande symtom. Diarré, kräkningar och utslag kan tillstöta. 5–7 dagar efter symptomdebuten kan blödningar tillkomma.

Det finns idag ingen specifik behandling eller något vaccin mot denna blödarfeber, och det är inte heller känt vad som utgör sjukdomens reservoar.

Diagnostik kan ske i högsäkerhetslaboratorium vid Smittskyddsinstitutet, och det finns beredskap för vård i fall av misstänkt blödarfeber vid Universitetssjukhuset i Linköping och vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge i Stockholm.

ten på reservoaren för Marburgvirus har hittills varit resultatlös, trots möjligheten att avgränsa området geografiskt [6].

### Klinisk bild

Inkubationstiden är 3–9 dagar men kan vara ända upp till 21 dagar. Insjuknande i Marburgfeber (Fakta 1) kännetecknas av plötsligt insättande feber, huvudvärk, illamående och muskelvärk, dvs influensaliknande symtom. Kring dag 3 tillstöter buksmärta, diarré, kräkningar och illamående. Mellan dag 2 och 7 kan det tillkomma ett icke-kliande makulopapulöst utslag. Mellan dag 5 och 7 kan blödningar tillstöta. De yttrar sig t ex som blod i uppkastningar och feces tillsammans med näsblödningar och blödningar från tandkött, vagina och stickställen. Konfusion, irritabilitet och aggressivitet kan uppstå som följd av påverkan på det centrala nervsystemet. I de svåraste fallen förvärras blödningarna och ett chocktillstånd utvecklas. I de fall sjukdomen har dödlig utgång inträffar döden vanligen mellan dag 8 och 9 [7].

Laboratorievärden visar ofta neutrofil, lymfopeni, kraftig trombocytopeni, förlängd koagulationstid, degraderingsprodukter av fibrin och transaminasstegring (aspartataminotransferas högre än alaninaminotransferas). Ibland åtföljs dessa värden av förhöjda kreatinin- och ureavärden [5]. I de



Vy av staden Marburg, kopparstick från 30-åriga kriget av Matthaeus Merian d ä. År 1967 utbröt en febersjukdom i bl a Tyskland. I Marburg lyckades man isolera det virus som orsakade sjukdomen, och viruset namngavs efter staden.

tidigare beskrivna utbrotten har dödligheten varierat mellan 25 och 80 procent [8].

## Smittspridning

Hur smittspridning sker till människa är ännu så länge inte klarlagt; man vet mer om smittspridningen mellan människor. Smittöverföring kan t ex ske vid nära kontakt med en infekterad persons blod, organ eller kroppsvätskor. Marburgvirus kan också smitta indirekt genom kontakt med föremål som kontaminerats med virusinnehållande kroppsvätskor. Någon luftburen smitta mellan människor har inte kunnat dokumenteras.

Störst risk att smittas löper den som kommer i kontakt med en smittad i det senare stadiet av sjukdomen när kräkning, diarré och blödning kan ingå i sjukdomsbilden eller den som vid begravningsritualer kommer i direktkontakt med en avliden. Under inkubationstiden är smittrisker låga. Man har däremot kunnat konstatera att smittspridning via sädesvätska skett sju veckor (!) efter tillfrisknande [9].

## Diagnostik

Biologiska ämnen delas in i fyra skyddsklasser. Marburgvirus klassas som skyddsklass 4, dvs det finns »risk för mycket allvarliga konsekvenser vid exponering, som t.ex. allvarlig sjukdom, eventuellt död, ingen eller liten möjlighet att bota eller förebygga, hög smittsamhet« [10]. Precis som andra smittämnen i skyddsklass 4 hanteras därför diagnostiken i högsäkerhetslaboratorium vid Smittskyddsinstitutet, SMI.

För diagnostiken kombineras ofta flera metoder. Elektronmikroskopi kan påvisa virus, PCR eller ELISA kan användas för antigenpåvisning. Att isolera virus vid odling är också det en möjlighet, liksom att med hjälp av ELISA påvisa antikroppar mot Marburgvirus [9].

## Behandling

Någon specifik behandling finns inte utan den är i huvudsak symptomatisk.

## Åtgärder vid inträffade fall eller utbrott

Virala hemorragiska febrar, utom denguefeber och sorkfeber, hör enligt Smittskyddslagen till de allmänfarliga sjukdomarna och är kontaktspåringspliktiga. Ett inträffat fall anmäls till smittskyddsläkaren i landstinget och till SMI. Eftersom

**Tabell I.** Marburgfeber: konfirmerade utbrott och misstänkta fall, år, plats, totalt antal fall och totalt antal avlidna.

År	Plats	Totalt antal fall	Totalt antal avlidna
1967	Tyskland och f d Jugoslavien	31	7
1975	Sydafrika, sannolik smitta i Zimbabwe	3	1
1980	Kenya	2	1
1987	Kenya	1	1
1990	Sverige, sannolik smitta i Kenya	1	0
1998–2000	Kongo	154	128

## II Fakta 1

### Symtom vid Marburgfeber

Plötsligt insättande feber, huvudvärk, illamående och muskelvärk. Kring dag 3 tillkomst av buksmärta, diarré och kräkningar.

Dessutom kan (dag 2–7) ett icke-kliande makulopapulöst utslag tillstå, liksom (dag 5–7) blödningar i form av näsblod, blod i uppskastning och feces, från tandkött, vagina och stickställen. Även konfusion, irritabilitet och aggressivitet förekommer.

Andra symtom som beskrivits i samband med Marburgfeber är frossa, kväljningar, bröstsmärta, faryngit, ikterus, pankreatit, kraftig viktminskning, delirium, chock, leversvikt samt multiorgansvikt.

konsekvenserna av t ex Marburgfeber är så pass allvarliga bör smittskyddsläkaren kontaktas omgående så snart misstanke om viral hemorragisk feber uppstått [11].

Utöver symptomatisk behandling och anmälan till smittskyddsläkare och SMI bör man försöka begränsa spridningen av Marburgvirus. Förstärkt barriärvård, dvs skyddsrock, handskar, andningsskydd och skydd för ögonen, rekommenderas. Vård av en blödande patient ökar risken för smitta, och man rekommenderar då hel skyddsdräkt. Utöver detta tillkommer den ökade försiktigheten vid hanteringen av prov och avfall. Efter det tillfälle då man i Linköping vårdade en patient med blödarfeber har man där fortsatt att upprätthålla en beredskap för denna typ av vård. Även vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge i Stockholm har man liknande beredskap. Det finns en specialambulans för transport av patienter med högsmittsamma sjukdomar till något av dessa sjukhus [12].

Det finns idag inget vaccin mot Marburgfeber.

### När bör man misstänka Marburgfeber?

I Portugal, som av historiska skäl har nära kontakt med Angola, en före detta koloni, har man för det aktuella utbrottet gjort följande falldefinition: Ett misstänkt fall utgörs av en person som uppvisar snabbt påkommen feber och uppfyller ytterligare två villkor, nämligen:

1. Ett eller fler av följande symtom: illamående, frossa, myalgi, huvudvärk, faryngit, makulopapulöst utslag (över bålen), diarré, buksmärta, kväljningskänslor, kräkning, bröstsmärta, blödningsmanifestationer, ikterus, delirium, pankreatit, viktnedgång, chock, leversvikt eller multiorgansvikt.
2. Ett eller fler av följande villkor: anamnes på nyligen genomförd resa med uppehåll eller boende i Uigeprovinsen

i Angola (2–21 dagar före symtomdebut); nära kontakt med någon som haft blödarfeber (2–21 dagar före symtomdebut).

Ett bekräftat fall utgörs av ett misstänkt fall där laboratorie-diagnostik kunnat styrka diagnosen [13].

## Angola idag

Angola utgör idag platsen för det hittills största kända utbrottet av Marburgfeber [14]. Utbrottet har haft sitt centrum i norra Angola i Uigeprovinzen, som hittills stått för över 400 av de fall som rapporterats [1]. I mars 2005 noterade man att av de då 102 fallen utgjordes 75 procent av barn under 5 års ålder. Sannolikt utgör barnen fall som smittats i sjukvården. Bland de vuxna fallen fanns också sjukvårdspersonal.

WHO är ombett av den angolanska regeringen att koordinera den internationella hjälpinsats som mobiliserats för att begränsa spridningen av sjukdomen. Man uppger att man riktar in sig på att stödja det angolanska hälsoministeriet i att få smittan under kontroll på sjukhus, detektera fall, kontaktspara dessa samt öka allmänhetens medvetande om Marburgfeber och hur den sprids. Sjukhuspersonal har undervisats, liksom traditionella »healers« och barnmorskor. För att öka allmänhetens förståelse för sjukdomen och hur den kan begränsas har man tagit hjälp av lokala ledare, »sobas«, som ska delta i de mobila sjukvårdsteamens arbete med att uppsöka sjuka och döda.

Enligt WHO återstår arbete bl a med att undersöka rapporter om fall i områden som är svåra att nå. När detta skrivs är alltså utbrottet ännu inte kvävt, men det finns idag inga restriktioner till Angola från vare sig SMI eller WHO.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. World Health Organization. Marburg haemorrhagic fever in Angola – update 22. Communicable Diseases Surveillance & Response (CSR). 2005 Jun [citerad 2005 juli 5]. Tillgänglig på: [http://www.who.int/csr/don/2005\\_06\\_17/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2005_06_17/en/index.html)
2. Beer B, Kurth R, Bukreyev A. Characteristics of filoviridae: Marburg and Ebola viruses. *Naturwissenschaften*. 1999;86(1):8-17.
3. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):487-98.
4. Johnson ED, Gonzalez JP, Georges A. Haemorrhagic fever virus activity in equatorial Africa: distribution and prevalence of filovirus reactive antibody in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87(5):530-5.
5. Bray M. Filoviridae. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. Washington: ASM Press; 2002. p. 875-90.
6. Salvaggio MR, Baddley JW. Other viral bio weapons: Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Dermatologic Clinics*. 2004;22(3):291-302.
7. World Health Organization. Marburg haemorrhagic fever [fact sheet]. 2005 Mar [citerad 2005 Apr 26]. Tillgänglig på: <http://www.who.int/csr/disease/marburg/factsheet/en/print.html>
8. CDC. Brief Report: Outbreak of Marburg virus hemorrhagic fever – Angola, October 1, 2004–March 29, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Apr [citerad 2005 Apr 26];54(12). Tillgänglig på: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5412a5.htm>
9. Formenty P. Ebola–Marburg viral diseases. In: Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*. Baltimore: United Book Press Inc; 2004. p. 180-2.
10. Skoglund G. Smittskydd i arbetsmiljöarbetet. I: Ekdahl K, Giesecke J, redaktörer. *Smittskyddsboken*. Lund: Studentlitteratur; 2003. p. 145-50.
11. Smittskyddsinstitutet. Virala hemorragiska febrar [fakta om sjukdomar]. [citerad 2005 Apr 26]. Tillgänglig på: [http://www.smittskyddsinstitutet.se/SMITemplates/Article\\_2379.aspx](http://www.smittskyddsinstitutet.se/SMITemplates/Article_2379.aspx)
12. Tegnell A. Importinfektioner. I: Ekdahl K, Giesecke J, redaktörer. *Smittskyddsboken*. Lund: Studentlitteratur; 2003. p. 356-61.
13. Smittskyddsinstitutet. Portugisiska råd om Marburg-feber. *Epi-Aktuellt*. 2005 Apr [citerad 2005 Apr 26];4(15). Tillgänglig på: [http://www.smittskyddsinstitutet.se/SMITemplates/BigArticle\\_5519.aspx](http://www.smittskyddsinstitutet.se/SMITemplates/BigArticle_5519.aspx)
14. Ndayimirije N, Kindhauser MK. Marburg hemorrhagic fever in Angola – fighting fear and a lethal pathogen. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2155-7.



=artikeln är referentgranskad