

Ebola virusna bolest – emergentna i re-emergentna zarazna bolest

Alemka MARKOTIĆ^{1,2)}, prof. dr. sc., dr. med. specijalist infektolog
Ivan-Christian KUROLT¹⁾, dr. sc.
Tomislav RUKAVINA^{2,3)}, prof. dr. sc., dr. med. specijalist mikrobiolog, specijalist epidemiolog
Đurđica CEKINOVIĆ^{2,4)}, ass. dr. sc., dr. med. specijalist infektolog
Biserka TROŠELJ VUKIĆ^{2,4)}, prof. dr. sc., dr. med. specijalist infektolog

- ¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
²⁾Medicinski fakultet, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
³⁾Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Rijeka
⁴⁾Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Ključne riječi

virus ebola
Zapadna Afrika
voćni šišmiši
terapija i prevencija

Key words

Ebola virus
West Africa
fruit bats
therapy and prevention

Primljeno: 2015–01–22

Received: 2015–01–22

Prihvaćeno: 2015–03–05

Accepted: 2015–03–05

Pregledni rad

Ebola virusna bolest (EVB) je opasna, karantenska zarazna bolest čija se do sada najveća zabilježena epidemija pojavila u zapadnoj Africi krajem 2013.g. i početkom 2014.g. te se proširila u pet zemalja regije (Gvineja, Liberija, Nigerija, Sierra Leone i Mali). Tjekom kasnog ljeta 2014 je došlo do nepovezane epidemije u Demokratskoj Republici Kongo. Postoji pet vrsta virusa ebola [Zaire (EBOV), Sudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Taï Forest (TAFV) i Reston (RESTV)] koji su svi endemski u Africi, osim soja Reston, koji je endemski i u dijelovima jugoistočne Azije i Kini. Rezervoarom virusa ebola smatraju se voćni šišmiši (ili letipisi), kod kojih su dokazana ebolavirusna RNA i antitijela, no nisu definitivno potvrđeni kao glavni rezervoari EBOV. Imunopatogeneza ebola je kompleksna i zahtijeva ozbiljna istraživanja. Teški oblici bolesti praćeni su brojnim komplikacijama, multiorganskim zatajenjem i znacima septičkog šoka. Smrtnost se kreće od 55 – 75 %, ponekad i više. Preživjeli prolaze dugo razdoblje rekonvalescencije. Za sada nema odobrenog cjepiva, a medicinsko osoblje pri liječenju i zbrinjavanju bolesnika s EVB mora primjenjivati propisane striktno mjere osobne zaštite. Liječenje je simptomatsko uz po potrebi mjere intenzivnog liječenja. Bez obzira na moguću ekonomsku neprofitabilnost, jasno pokazana potreba za razvojem dijagnostika, cjepiva i lijekova za liječenje ebola i drugih hemoragijskih vrućica, koji bi predstavljali garanciju sprječavanja širenja ovih opasnih bolesti.

Ebola virus disease – emerging and re-emerging infectious disease

Review article

Ebola virus disease (EVD) is a dangerous and highly contagious infectious disease. The largest recorded outbreak so far occurred in West Africa in late 2013 and in early 2014 and spread to five countries of the region (Guinea, Liberia, Nigeria, Sierra Leone and Mali). During the late summer of 2014 an unrelated outbreak of Ebola virus disease occurred in the Democratic Republic of Congo. There are five types of Ebola virus [Zaire (EBOV), Sudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Taï Forest (TAFV) i Reston (RESTV)] all of which are endemic in Africa, except Reston ebolavirus, which is also endemic in parts of South East Asia and China. The reservoir of Ebola virus are considered to be fruit bats, in which Ebola virus RNA and antibodies were detected, but they are not definitively confirmed as the main reservoirs. Immunopathogenesis of Ebola virus disease is complex and requires serious research. Severe forms of the disease are accompanied by numerous complications, multiorgan failure and signs of septic shock. Mortality ranges from 55 – 75 %, and sometimes more. Survivors undergo a long period of convalescence. So far there is no approved vaccine, and medical personnel who treat and care for patients with EVD must apply strict measures of proposed personal protection. Treatment is symptomatic with, if necessary, measures of intensive treatment. Regardless of the possible economic unprofitability, the need for the development of diagnostics, vaccines and drugs for the treatment of EVD and other hemorrhagic fevers is clearly demonstrated and would represent a mean to prevent future outbreaks of this dangerous disease.

Uvod

Ebola virusna bolest (EVB) je opasna, karantenska zarazna bolest koja je prvi puta prepoznata 1976. g. tijekom dviju istovremenih epidemija u Demokratskoj Republici Kongo (tadašnji Zair) i južnom Sudanu. Ukupno su do sada, zabilježene 23 epidemije ili pojedinačne infekcije u subsaharskoj Africi, u prvom redu u Sudanu, Demokratskoj Republici Kongo i Ugandi. Krajem 2013. g. i početkom 2014. g. po prvi put se epidemija javila u zapadnoj Africi te se proširila u pet zemalja regije (Gvineja, Liberija, Nigerija, Sierra Leone i Mali). Nepripemljenost javnog zdravstvenog sustava u tim izrazito siromašnim zemljama je izazvala do sada najveću i po trajanju najdulju ikada opisanu epidemiju ebola virusne bolesti [1 – 4]. Po prvi puta je došlo i do infekcija ljudi s jednim od ebola-virusa izvan afričkog kontinenta, i to u razvijenim zemljama SAD i Španjolskoj, što jasno ukazuje na opasnost te bolesti i potrebe za stalnom edukacijom medicinskog osoblja i stručnog kadra u mjerama predostrožnosti s karantenskim bolestima.

Prema **Centru za kontrolu bolesti, SAD**, definicija slučaja ebola razlikuje nekoliko kategorija [5]:

- **Osoba pod sumnjom:** Osoba koja ima konzistentne simptome i rizične faktore.
- **Klinički kriteriji:** febrilitet, jaka glavobolja, mijalgije, povraćanje, dijareja, bolnost u truhu, hemoragije.
- **Epidemiološki kriteriji:** kontakt s krvlju ili drugim tjelesnim izlučevinama bolesnika s dokazanom ili suspektom EVB, boravak ili putovanje u područja epidemije ili kontakt sa šišmišima ili životinjskim primatima u endemskom području.
- **Vjerojatni slučaj:** Slučaj koji prema epidemiološkim kriterijima ima visoki ili niski rizik ekspozicije.
- **Visoki rizik:** Ubod injekcijskom iglom ili kontakt sluznica s krvlju ili izlučevinama bolesnika. Direktni kontakt kože s krvlju ili izlučevinama bez zaštitne opreme. Rad s kliničkim materijalom (krv, tjelesne tekućine) bez odgovarajuće zaštitne opreme i standardnih biozaštitnih mjera. Direktni kontakt s leševima bez zaštitne opreme.
- **Niski rizik:** Kućni kontakt s oboljelim, drugi bliski kontakt u zdravstvenoj ustanovi ili u zajednici (boravak unutar jedan metar od bolesnika, u bolesničkoj sobi kroz dulje vrijeme bez zaštitne opreme ili kratak direktni kontakt kao što je rukovanje s bolesnikom bez zaštitne opreme). Kratki kontakt, kao što je prolazak pored oboljele osobe ili kroz bolnicu ne predstavlja bliski kontakt.
- **Potvrđeni slučaj:** Slučaj s laboratorijski potvrđenom infekcijom virusom ebola.

- **Nepoznata ekspozicija:** Boravak u zemlji u kojoj je u tijeku epidemija ebola unutar 21 dana bez visokog ili niskog rizika ekspozicije

Etiologija i dijagnostika virusa Ebola

Virus ebola iz obitelji *Filoviridae* prvi puta se kako je već istaknuto pojavio 1976. godine. Postoji pet vrsta virusa ebola [Zaire (EBOV), Sudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Taï Forest (TAFV) i Reston (RESTV)] koji su svi endemski u Africi, osim soja Reston, koji je endemski i u dijelovima jugoistočne Azije i Kini. Za vrstu Reston do sada nisu zabilježeni slučajevi bolesti nakon infekcije u ljudi. Genom virusa ebola se sastoji od negativno orijentirane RNA, veličine 19 kb, koji kodira za sedam virusnih proteina. Virusne čestice su duguljastog oblika, otprilike 800 – 1000 nm dužine i 80 nm u promjeru [1 – 3]. Rezervoarom virusa ebola smatraju se voćni šišmiši (ili letipsi), u kojih su dokazana ebolavirusna RNA i antitijela, no nisu do kraja potvrđeni [6].

Dijagnostika zaraze virusom ebola moguća je nakon inkubacijskog perioda (2 – 21 dan) ili nakon pojave prvih simptoma kao što su vrućica, mijalgije i opća slabost. Klinički biološki materijal bolesnika je izrazito zarazan i do inaktivacije uzorci se trebaju obrađivati na najvećoj razini biosigurnosti. Virusnu RNA i antigen je moguće detektirati od trećeg do desetog dana od pojave simptoma u krvi bolesnika. Radovi objavljeni tijekom ove epidemije su pokazali da ebolavirusna RNA perzistira i do nekoliko tjedana u raznim tjelesnim tekućinama, i to znatno nakon nestanka infektivnih čestica. Ukoliko je uzorak uzet prije trećega dana bolesti negativan, potrebno je ponoviti pretragu dva dana kasnije. Pokazano je da se virusna RNA može detektirati u krvi bolesnika i do 72 h prije detekcije antigena. Postoji i mogućnost detekcije specifičnih IgM i IgG antitijela. Radi ozbiljnosti dijagnoze, preporučuje se potvrđna dijagnostika u referentnim laboratorijama razine biosigurnosti 4 Svjetske zdravstvene organizacije gdje se rade i testovi neutralizacije, virusne izolacije i elektronska mikroskopija [4, 7 – 10].

Imunopatogeneza ebola hemoragijske vrućice

Interhumani prijenos ebolavirusa ostvaruje se kontaktom oštećene kože ili sluznice (usna šupljina, oko) s izlučevinama oboljele osobe (krv, feces, urin, znoj, povraćeni sadržaj) [11 – 12]. Dosadašnje uglavnom *in vivo* studije pokazuju da patogeneza infekcije ebolavirusom započinje kada virus inficira stanice koje predočuju antigene (APCs): makrofage i dendritičke stanice. Inficirane stanice putuju u regionalne limfne čvorove gdje se nastavlja replikacija virusa, a potom slobodni virus i inficirani monociti putem limfne mikrocirkulacije ulaze u krvotok te in-

ficiraju makrofage i dendritičke stanice u slezeni, jetri, limfnim čvorovima i drugim organima. Unutar solidnih organa virus inficira i parenhimatozne stanice pri čemu dolazi do nekroze i karakteristične "likvefikacije" organa. Endotelne stanice bivaju inficirane tek u kasnijem stadiju infekcije i zajedno s makrofazima luče velike količine proupalnih citokina interleukina IL-1 β i IL-6, čimbenika nekroze tumora TNF- α , interferona tip I, ali i IL-10 pri čemu se inhibira imunološki odgovor te inducira apoptoza limfocita T. Limfociti T su refraktorni na infekciju ebolavirusom, no podliježu značajnoj apoptozi što rezultira karakterističnom limfopenijom, što u letalnim oblicima infekcije nazivamo "imunološka paraliza". S druge strane, infekcija dendritičkih stanica, ovisno o stadiju sazrijevanja u kojem se one nalaze u trenutku infekcije, izravno utječe na aktivaciju T-staničnog odgovora, ali i B-limfocita i NK-stanica. Ebolavirus zaustavlja sazrijevanje inficiranih dendritičkih stanica, a preživljenje ili apoptoza limfocita T tijekom ebolavirusne infekcije ovisi o razini IL-2 kojeg upravo luče zrele dendritičke stanice [11 – 15]. Limfociti T koji ne podliježu apoptozi ispoljavaju aktivacijske marke na svojoj površini (dominantno CD44 molekulu), luče IFN- γ i funkcionalne su imunološke stanice koje imaju sposobnost ubijanja virusom inficiranih stanica. Lučenjem interferona gama (IFN- γ), CD8+ limfociti T uspješno kontroliraju razmnožavanje virusa u inficiranim stanicama, iako ovaj antivirusni mehanizam nije dovoljan za kontrolu letalnih oblika ebolavirusne infekcije. U ovakvim slučajevima CD8+ limfociti T ostvaruju svoj antivirusni učinak lučenjem perforinskih molekula s posljedičnom lizom inficiranih stanica. Za razliku od limfocita T, tijekom ebolavirusne infekcije ne dolazi do značajne apoptoze limfocita B, no ove stanice ne sudjeluju u kontroli akutne infekcije. Ipak, prisustvo protutijela specifičnih za virus nužno je za kontrolu razmnožavanja virusa u kasnijem stadiju, i najvjerojatnije, za rezoluciju infekcije [16 – 17].

Epidemiologija virusa Ebola

Kao što je već istaknuto u uvodu, u tijeku je do sada najveća epidemija uzrokovana virusom ebola (EBOV) a do sada je zabilježeno preko 20000 oboljelih i preko 10000 umrlih (podaci od ožujka 2015. g.) s tendencijom daljnjeg širenja i povećanja broja oboljelih i umrlih [18]. Unutar porodice *Filoviridae* postoje tri roda: već spomenuti rod Ebolavirus, rod Marburgvirus, uzročnik karantenske i visokopatogenske Marburške hemoragijske vrućice te rod Cuevavirus s jednom vrstom za koju infekcija u ljudima nije poznata. Prirodni rezervoar virusa nije sa sigurnošću dokazan. Rezervoarom virusa ebola smatraju se voćni šišmiši (ili letipsi), kod kojih su dokazana ebolavirusna RNA i antitijela, no nisu definitivno potvrđeni kao glavni rezervoari EBOV [6]. Dokazan je prijenos virusa s čimpanze na ljude [19]. Još uvijek se međutim sa sigurnošću ne može reći koji su glavni rezervoari i putevi prijenosa virusa, a zabilježena je bolest i među gorilama [20].

Interhumani prijenos se uglavnom odvija preko kontakta s krvlju i izlučevinama (urin, slina, feces, povraćeni sadržaj) bolesnika i kontaktom s leševima umrlih. Konzumiranje sirovog mesa zaraženih životinja i kontaktom s lešinama zaraženih životinja također se može prenijeti infekcija [12, 19]. Virus se u ejakulatu može zadržati i do tri mjeseca, pa se ebola može ubrojiti i u spolno prenosive bolesti [21]. Pri pojavi epidemije virus se prenosi s bolesnika izravnim kontaktom zdrave osobe s krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama zaraženih, kako živih tako i preminulih. Virusi se ne prenose zrakom ni komarcima, a bolesnici postaju zarazni i počinju izlučivati viruse nakon pojave simptoma. Ebola virusi su osjetljivi na uobičajene dezinficijense (natrijev hipoklorit, fenolni dezinficijensi, metilni alkohol, eter, 2 %-tni glutaraldehid, beta-propiolakton, formaldehid) i detergente poput natrij-laurilsulfata, a inaktiviraju se izlaganjem temperaturi od 60 °C kroz 30 – 60 minuta ili prokuhavanjem u trajanju od pet minuta. Preživljavaju vrlo kratko u vanjskoj sredini, osobito na površinama izloženim sunčevoj svjetlosti. Osobe koje skrbe o bolesnicima imaju povećan rizik od nastanka infekcije. Iznimno je važno da svi koji dolaze u kontakt s bolesnikom budu primjereno zaštićeni te da koriste osobna zaštitna sredstva koja uključuju jednokratne rukavice, vodootporna zaštitna odjeću, čvrstu, zatvorenu obuću, te zaštitu za lice radi sprječavanja prskanja po nosu, ustima i očima. Posebno treba biti oprezan pri izvođenju bilo kakvih invazivnih postupaka na bolesniku (vađenje krvi, bronhoskopija i sl.), a posebne zaštitne mjere su nužne pri radu u laboratorijima koji obrađuju uzorke bolesnika. Osoblje koje se brini o pacijentima mora biti savršeno izvježbano u korištenju osobne zaštitne opreme, što pokazuju slučajevi zaraženih zdravstvenih djelatnika izvan Afrike. Pretpostavlja se da se osoblje zarazilo kod nepravilnog skidanja kontaminirane osobne zaštitne opreme. Sav materijal koji je korišten tijekom rada s bolesnikom mora se nakon uporabe na siguran način zbrinuti, a svi prostori u kojima su boravili bolesnici temeljito očistiti i dekontaminirati. U slučaju smrtnog ishoda, pokojnik se sprema u duplu nepropusnu vreću i metalni lijes i pokapa ili kremira isti dan bez čekanja, a do dolaska pogrebnih kola boravi u mrtvačnici. Obdukcija se ne provodi [19, 22 – 24].

Kliničke značajke, liječenje i prevencija ebola virusna bolest

Ebola virusna bolest je jedna od četiri po život opasne, karantenske hemoragijske vrućice. Inkubacija u prosjeku traje od osam do 10 dana od ekspozicije, a kreće se u rasponu od dva do 21 dana. Bolest počinje općim infektivnim sindromom: vrućicom, zimicom, mijalgijama, slabošću i općim lošim stanjem. Kroz slijedećih nekoliko dana bolesnici mogu razviti simptome od strane gastrointestinalnog trakta: dijareju, mučninu, povraćanje i bolove

u trbuhu. Na koži se može pojaviti makulopapularni osip, dok se krvarenja po koži mogu i ne moraju pojaviti, a češća su u bolesnika s težim oblicima bolesti. Konjunktivalna krvarenja su relativno česta. Teški oblici bolesti praćeni su brojnim komplikacijama, multiorganskim zatajenjem i znacima septičkog šoka. Smrtnost se kreće od 55 – 75 %, ponekad i više. Preživjeli prolaze dugo razdoblje rekonvalescencije. U krvnoj slici se najčešće javljaju leukopenija s limfopenijom, trombocitopenija te porast jetrenih transaminaza. Značajan porast aspartat aminotransferaze (AST) predstavlja loš prognostički znak. Protrombinsko vrijeme i parcijalno protrombinsko vrijeme su produljeni. Produkti razgradnje fibrina su također povišeni i u korelaciji su s razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije [3, 12, 14, 25]. Za sada nema odobrenog cjepiva, a medicinsko osoblje pri liječenju i zbrinjavanju bolesnika s EVB mora primjenjivati propisane striktno mjere osobne zaštite. Liječenje je simptomatsko uz po potrebi mjere intenzivnog liječenja. Ne treba davati lijekove koji utječu na funkciju trombocita ni intramuskularne injekcije. Nekoliko terapeutika za liječenje EVB je u različitim fazama istraživanja [25 – 29]. Osnovne smjernice simptomatskog liječenja su date u tablici 1 [30].

Tablica 1. Osnovne smjernice liječenja bolesnika s ebolom
Table 1. Basic guidelines for the treatment of Ebola patients

– Oralna i iv hidracija
– Kristaloidi – DA
– Koloidi – NE
– Antipiretici i analgetici
– Paracetamol, tramadol (morfin-0,1 mg/kg s.c.) – DA
– NSAID, acetilsalicilna kis. – NE
– Mučnina, povraćanje, dispepsija
– Prometazin, metoklopramid, cimetidin
– Anksioznost, agitacija, konfuzija
– Klorpromazin, dizepam (oprez!)
– Antibiotici širokog spektra, antimalarici
– Aдекватna ishrana

Zaključak

Tijekom do sada u povijesti najveće zabilježene epidemije ebole, još jednom su infektivne bolesti pokazale da su nepredvidiv i opasan neprijatelj. Također je pokazano jasno koliko je razvijeni svijet u zabludi dok još uvijek na žalost ignorira opasne uzročnike koji su za sada "ograničeni" na područja nerazvijenog dijela svijeta. Ova epidemija je pokazala koliko virusi hemoragijskih vrućica mogu biti opasni emergentni i reemergentni uzročnici koji se potencijalno mogu proširiti u različite dijelove svijeta. Također je, bez obzira na moguću ekonomsku neprofitabilnost, jasno pokazana potreba za razvojem dijagnostika,

cjepiva i lijekova za liječenje ebole i drugih hemoragijskih vrućica, koji bi predstavljali garanciju sprječavanja širenja ovih opasnih bolesti.

Literatura

- [1] Changula K, Kajihara M, Mweene AS, Takada A. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: Increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? *Microbiol Immunol.* 2014; 58(9): 483–91.
- [2] Cheng Y, Li Y, Yu HJ. Ebola virus disease: general characteristics, thoughts, and perspectives. *Biomed Environ Sci.* 2014; 27(8): 651–3.
- [3] To KK, Chan JF, Tsang AK, Cheng VC, Yuen KY. Ebola virus disease: a highly fatal infectious disease reemerging in West Africa. *Microbes Infect.* 2015; 17(2): 84–97.
- [4] Burd EM. Ebola virus: a clear and present danger. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(1): 4–8.
- [5] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/evaluating-patients/case-definition.html>
- [6] Brook CE, Dobson AP. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol.* 2015; 23(3): 172–80.
- [7] Woźniak-Kosek A, Kosek J, Mierzejewski J, Rapiejko P. Progress in the Diagnosis and Control of Ebola Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 857: 19–24.
- [8] Hill CE, Burd EM, Kraft CS, et al. Laboratory test support for ebola patients within a high-containment facility. *Lab Med.* 2014; 45(3): e109–11.
- [9] Koehler JW, Hall AT, Rolfe PA, et al. Development and Evaluation of a Panel of Filovirus Sequence Capture Probes for Pathogen Detection by Next-Generation Sequencing. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107007.
- [10] Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed, CDC/NIH, USA 2007.
- [11] Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol.* 2015; 235(2): 153–74.
- [12] Goeijenbier M, van Kampen JJ, Reusken CB, Koopmans MP, van Gorp EC. Ebolavirus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. *Neth J Med.* 2014; 72(9): 442–8.
- [13] Audet J, Kobinger GP. Immune evasion in ebolavirus infections. *Viral Immunol.* 2015; 28(1): 10–8.
- [14] Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun.* 2014; 55: 1–9.
- [15] Marcinkiewicz J, Bryniarski K, Nazimek K. Ebola haemorrhagic fever virus: pathogenesis, immune responses, potential prevention. *Folia Med Cracov.* 2014; 54(3): 39–48.
- [16] Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massively lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(10).
- [17] Wolf K, Beimforde N, Falzarano D, Feldmann H, Schnittler HJ. The Ebola virus soluble glycoprotein (sGP) does not affect lymphocyte apoptosis and adhesion to activated endothelium. *J Infect Dis.* 2011; 204 Suppl 3: S947–52.

- [18] <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-18-march-2015>
- [19] Rewar S, Mirdha D. Transmission of ebola virus disease: an overview. *Ann Glob Health*. 2014; 80(6): 444–51.
- [20] Genton C, Pierre A, Cristescu R, Lévréro F, Gatti S, Pierre JS, Ménard N, LeGouar P. How Ebola impacts social dynamics in gorillas: a multistate modelling approach. *J Anim Ecol*. 2015; 84(1): 166–76.
- [21] Rogstad KE, Tunbridge A. Ebola virus as a sexually transmitted infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28(1): 83–5.
- [22] Raabea VN, Borcherta M. Infection control during filoviral hemorrhagic Fever outbreaks. *J Glob Infect Dis*. 2012; 4(1): 69–74.
- [23] <http://www.pliva-sept.hr/ebola-mjere-kontrol-e-infekcije-i-osobna-zastita.html>
- [24] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/ppe/guidance.html>
- [25] West TE, von Saint André-von Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(9): 1341–50.
- [26] Li H, Ying T, Yu F, Lu L, Jiang S. Development of therapeutics for treatment of Ebola virus infection. *Microbes Infect*. 2015; 17(2): 109–17.
- [27] Kilgore PE, Grabenstein JD, Salim AM, Rybak M. Treatment of ebola virus disease. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(1): 43–53.
- [28] Ye L, Yang C. Development of vaccines for prevention of Ebola virus infection. *Microbes Infect*. 2015; 17(2): 98–108.
- [29] Picazo E, Giordanetto F. Small molecule inhibitors of ebola virus infection. *Drug Discov Today*. 2015; 20(2): 277–86.
- [30] Sterk E. Filovirus haemorrhagic fever guideline. Barcelona: Médecins Sans Frontières Operational Center Barcelona – Athens; 2008. p. 1–138. (<http://www.medbox.org/ebola-guidelines/filovirus-haemorrhagic-fever-guideline/preview>)