

EBOLA VE MARBURG'TA  
ELDE EDİLEN BAŞARILAR:  
NASIL OLDU?

Prof. Dr. Ayşe ERBAY  
Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# FILOVIRIDAE

## Ebola virüsleri

- Zaire ebola virus
- Sudan ebola virus
- Bundibugyo ebola virus
- Tai Forest ebola virus
- Reston ebola virus (macaques)

## Marburg virüsü

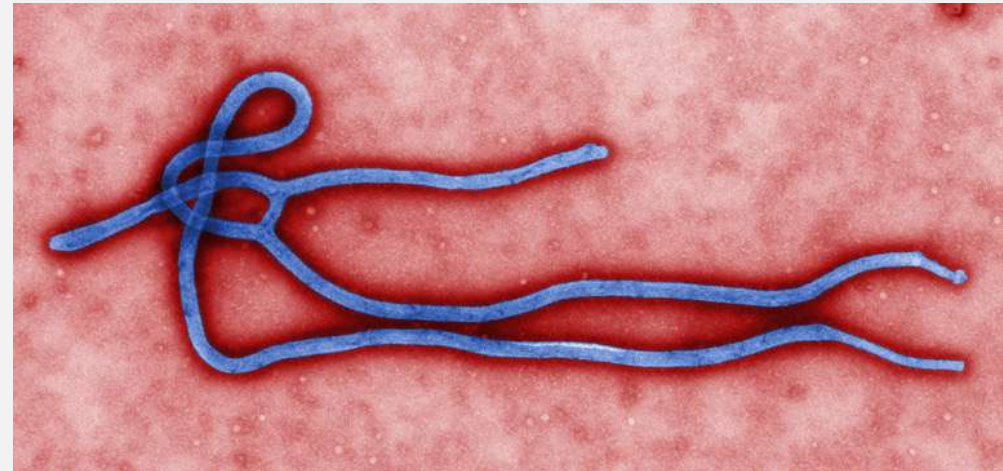
- Marburg virüsü (MARV)
- Ravn virüsü (RAVV)

## Cuevavirüs



# FILOVIRIDAE

- “Ebola” Kuzey Zaire’de virüsün 1976’da ilk kez tespit edildiği bölgedeki nehirin adı
- Ebola virus *Filoviridae ailesinden*, genus: *Ebolavirus*
- 6 farklı türü vardır:
  - Zaire ebola virus
  - Sudan ebola virus
  - Bundibugyo ebola virus
  - Taï Forest ebola virüs (1 vaka)
  - Reston ebola virus (macaques)
  - Bombali ebolavirüsü

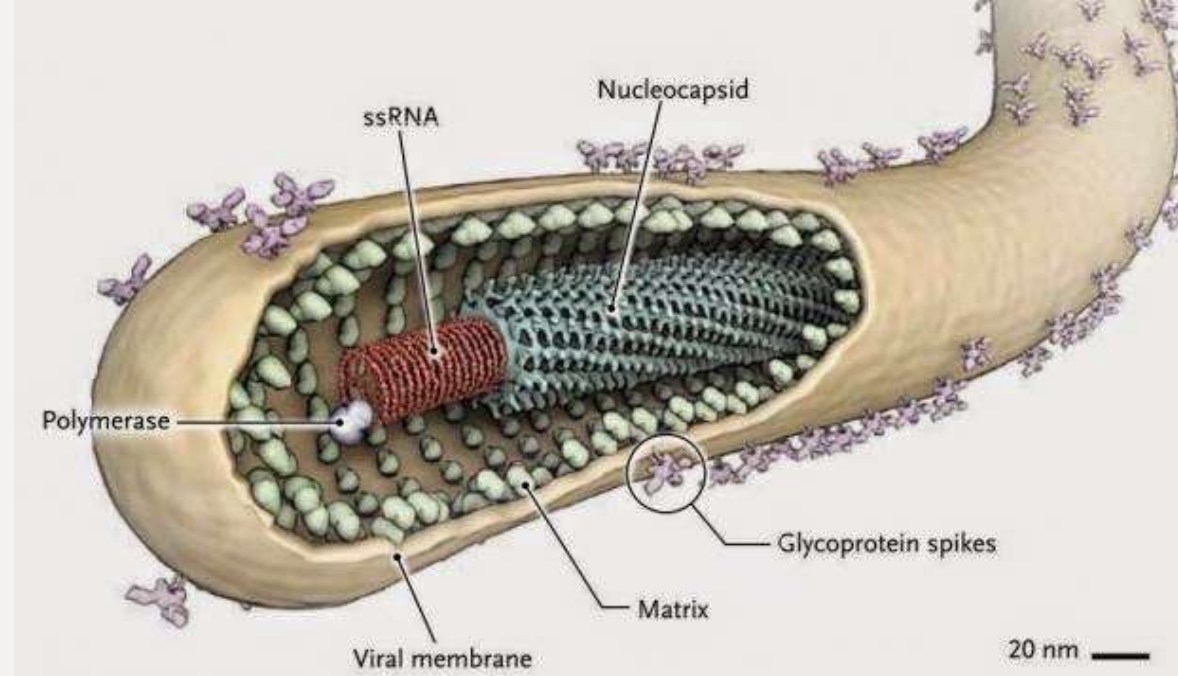


# EBOLA VİRÜS

Zarflı bir virüs.

- Sodyum hipoklorit
- 60°C'de 1 saatte
- Kaynatma ile 5 dakikada
- UV-ışınları (güneş ışığı)
- Deterjanlar (sabun)

ile inaktive olur.



# MARBURG VİRÜSÜ

- Marburg virüsü (MARV)
- Ravn virüsü (RAVV)

# THE VIRAL CYCLE OF EBOLA VIRUS DISEASE AND MARBURG VIRUS DISEASE



It is impossible to morphologically distinguish between Marburg virus and Ebola virus. Both are filoviruses that cause similar symptoms.

Reservoir of **Marburg**  
and presumed reservoir of **Ebola** :



Frugivorous and insectivorous  
**BATS**  
healthy disease carriers

**CONSUMPTION**  
of fruit partially eaten by bats

**CONTACT**  
with the blood or secretions  
of infected carriers

**HUNTING  
AND PREPARATION**  
of infected bushmeat  
**CONSUMPTION**  
of fruit partially eaten by bats  
**VISITING**  
places that house bats  
(bites, saliva scratches, urine,  
and excrement)

**90%**  
estimated mortality rate  
for great apes infected  
by EVD



**Victims and intermediary hosts**

SUSPECTED  
TRANSMISSION

**CONTACT**  
with blood or  
secretions during hunting,  
handling of dead or  
sick animals and the  
preparation of infected  
bushmeat

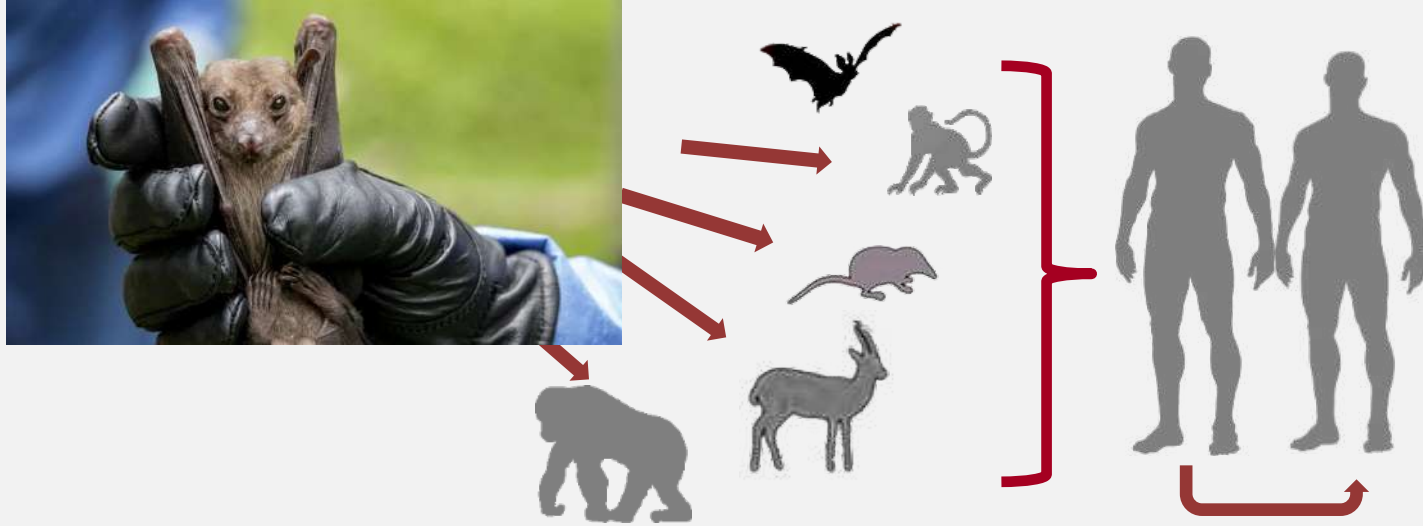


**CONTACT**  
with the blood and  
secretions of sick people  
(vomit, excrement, sweat,  
tears, sperm) or  
contaminated  
objects



**HUMAN EPIDEMIC**

## İnsanlarda ve Hayvanlarda Ebola virüs



1.  
**Virüs kaynağı:**  
Yarasalar/ Meyve  
yarasaları

2.  
**Primatlar - Epizootic**

3.  
**İnsanda  
primer  
enfeksiyon**

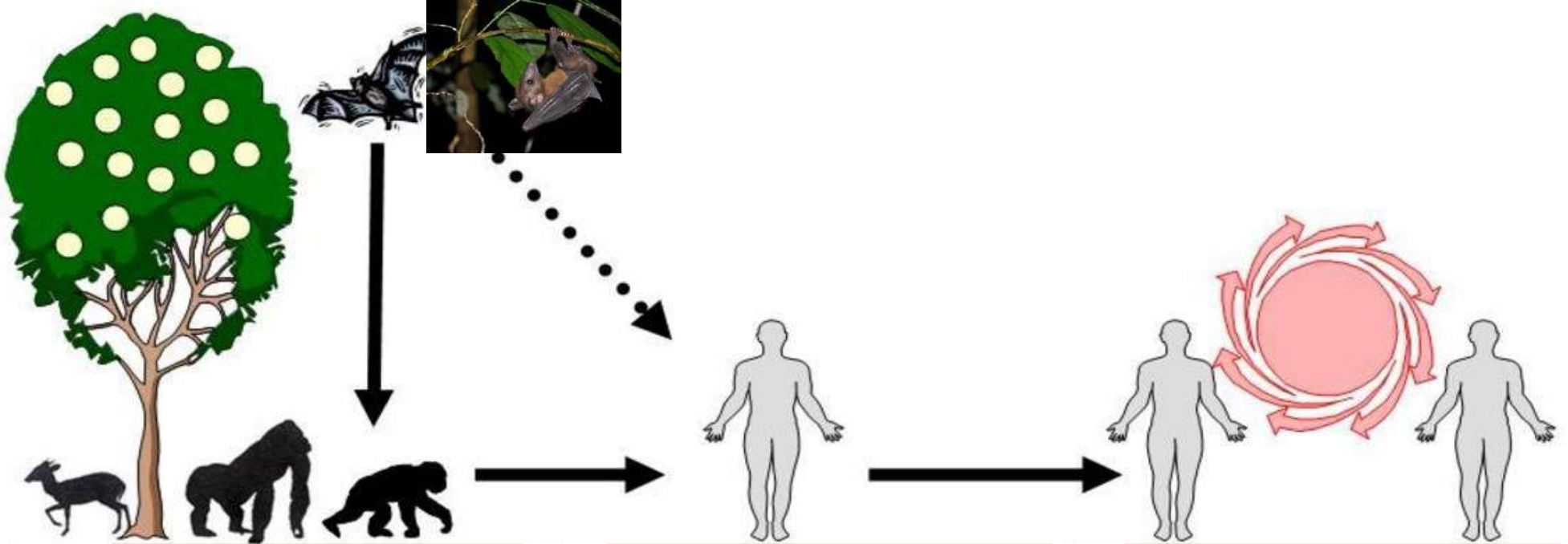
4.  
**Direk veya indirek  
temas ile sekonder  
bulaş**

# 1. Virüsün doğal kaynağı

## Meyve Yarasaları

Virüs meyve yarasalarında bulunur, yarasalar göç sırasında virüsü yayarlar

# EBOLA



## 2. Primatlarda Epizootik

Enfekte meyve yarasaları direk veya indirek temas ile diğer hayvanlara hastalığı bulaştırır. Goril, şempanze, maymun ve vahşi antiloplar gibi memelilerde salgınlara yol açabilir

## 3. İnsanda primer enfeksiyon

İnsanlara enfekte yarasalarla direk temas veya ölü/hasta hayvanlarla temas ile bulaşır

## 4. Sekonder bulaş

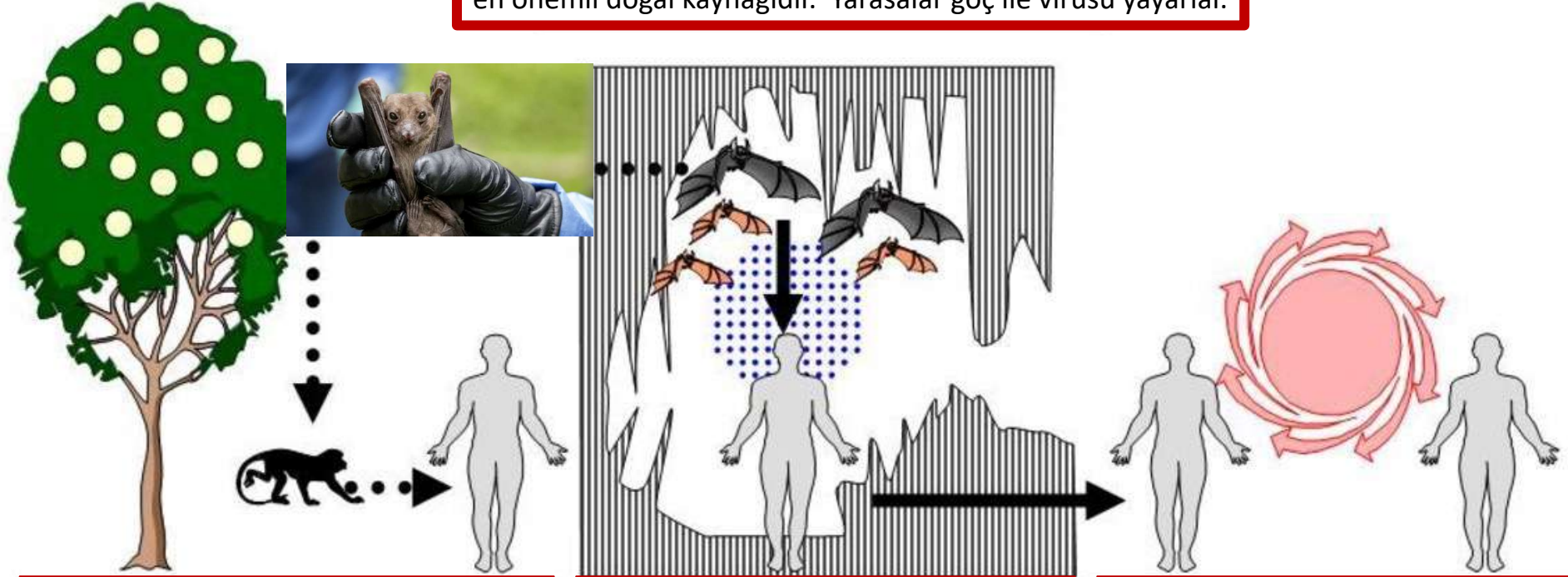
İnsandan insana sekonder bulaş kan, sekresyonlar, veya enfekte kişinin diğer vücut sıvıları ile olur. Hasta bakımı veya ölümlerin hazırlanması sırasında bulaş riski yüksektir.



## Virüsün doğal kaynağı MEYVE YARASALARI

# MARBURG

Gündüzlerini mağaralarda uyuyarak geçiren meyve yarasası türü *Rousettus aegyptiacus* Marburg virüs enfeksiyonunun en önemli doğal kaynağıdır. Yarasarlar göç ile virüsü yayarlar.



### Primatlarda Epizootik

Rousettus yarasarları mağaraları geceleri terk eder ve meyve ile beslenir. Vahşi hayvanlara özellikle maymunlara bulaş olasıdır, insanlar enfekte maymunlar veya vahşi hayvanlardan hastalığı alabilir

### İnsanda primer enfeksiyon

Marburg enfeksiyonunun indeks vakalarının çoğu Rousettus yarasarlarının bulunduğu mağaralarda uzun süre bulunma sonrasında ortaya çıkar. Bulaş yarasarlarla direk veya indirek temas veya hava yolu aracılığıyla

### Sekonder bulaş

İnsandan insana sekonder bulaş enfekte kişinin kan, sekresyonları veya diğer vücut sıvılarıyla direk temas ile olur. Hasta bakımı veya cenaze hazırlayanlarda bulaş riski yüksektir

# Bulaş yolu

## Filovirüsler çok bulaşıcıdır! Horizontal ve vertikal bulaş

Enfekte kişinin kan ya da vücut sıvıları ile direk veya indirek temas:

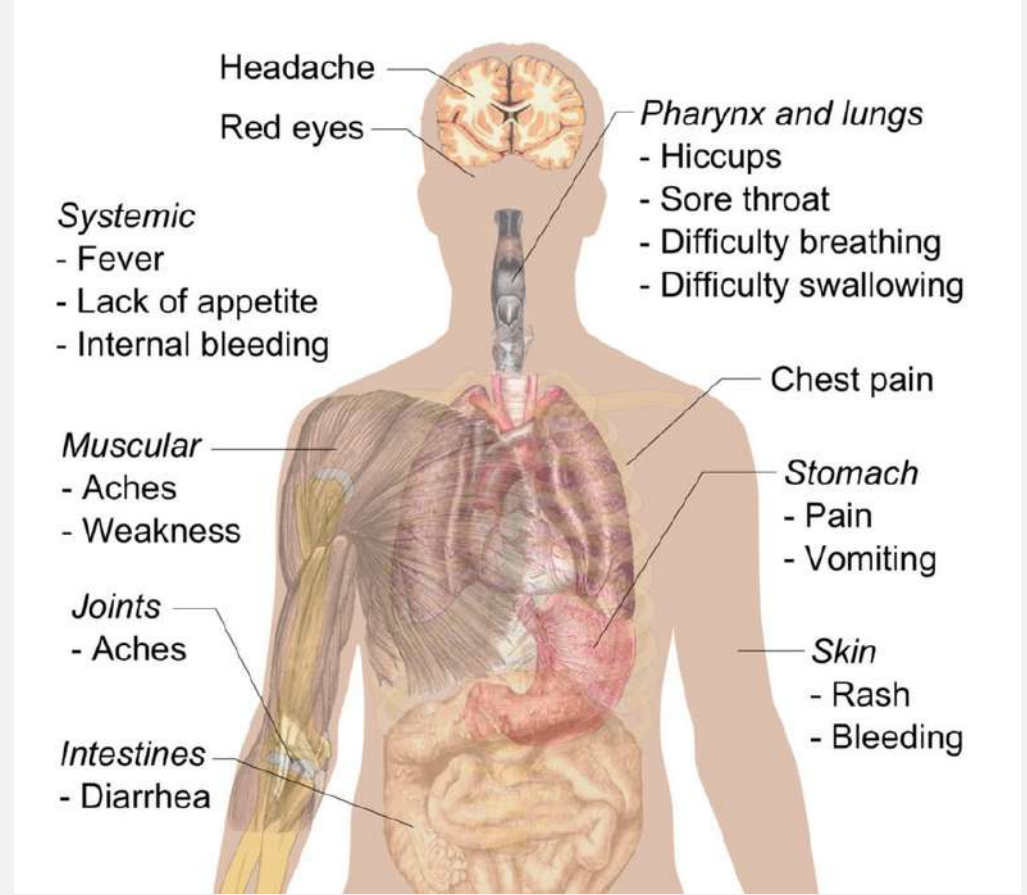
- **Hastanede veya evde hasta veya ölümlerle direk temas**
- **Cenaze merasimleri**
- **Hastaların vücut sıvıları ile kontamine olmuş giysileri, çarşafaları veya eşyaları ile temas**
- **Hastalığın ağırlığı ile bulaş riski doğru orantılı**

Enfekte vücut sıvıları ile temas:

- **kan**
- **kusmuk**
- **gaita**
- **Anne sütü**
- **tükrük**
- **gözyaşı**
- **ter**
- **semen**
- **idrар**

# EBOLA VİRÜSÜ HASTALIĞININ BAŞLANGIÇ SEMPTOMLARI

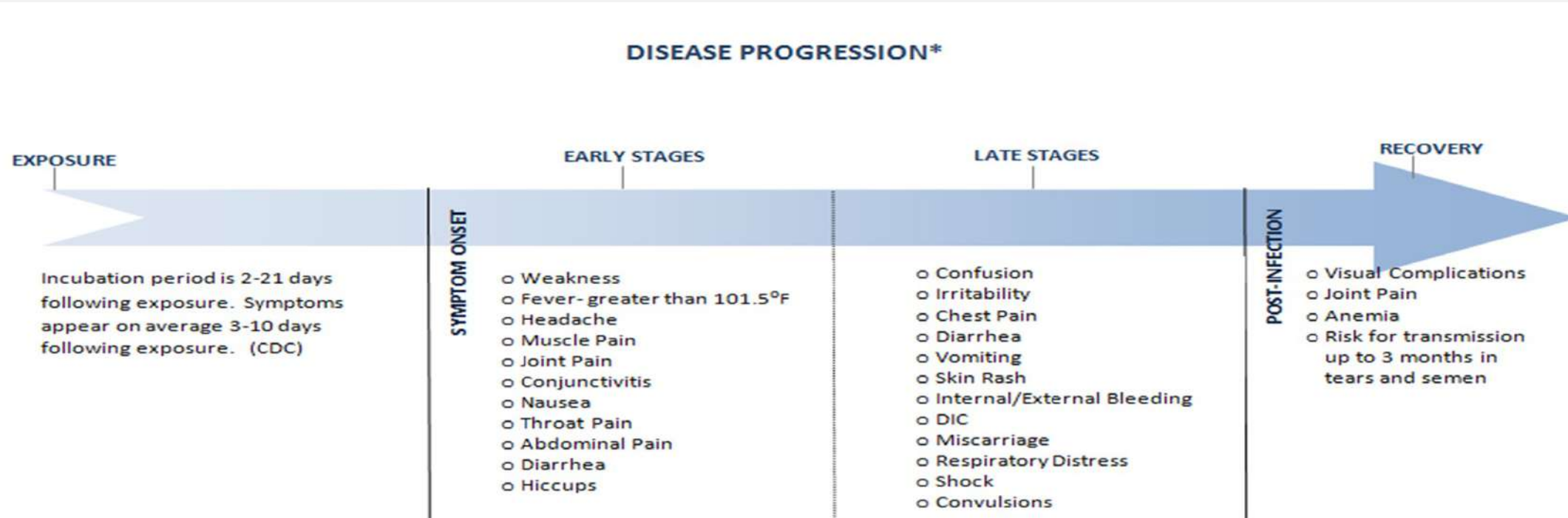
- Ateş,
- Baş ağrısı,
- Kas ağrısı,
- Yoğun halsizlik,
- İştahsızlık
- Bulantı
- Kusma
- İshal
- Karınağrısı
- Döküntü



# EBOLA VİRÜS- İNKÜBASYON SÜRESİ

İnkübasyon süresi: sıklıkla 8-9 gün (2 ile 21 gün)

**Semptom yoksa-Bulaş riski yok**



*\*Early and late stage symptoms may overlap; all symptoms may not manifest in all infected patients*

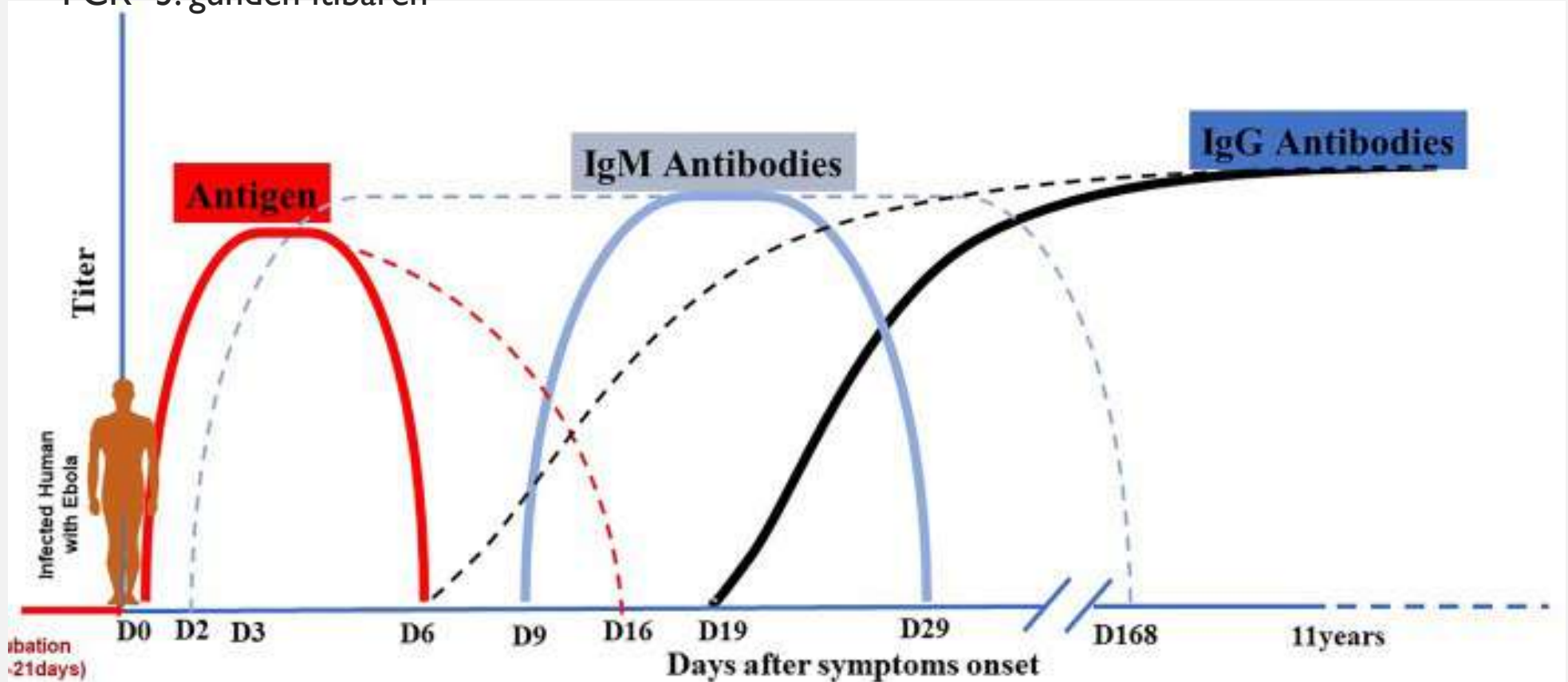
# EBOLA VİRÜS HASTALIĞININ KLİNİK EVRELERİ

Hastalığın Evresi	Semptom başlangıcında n itibaren süre	Klinik Bulgular
Erken febril dönem	0-3 gün	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı
Gastrointestinal dönem	3-10 gün	Primer: epigastrik ağrı, bulantı, kusma, ishal Persistan ateş, baş ağrısı, yorgunluk, konjonktivit, göğüs ağrısı, karın ağrısı, eklem ağrısı, myalji, hıçkırık, deliryum
Şok veya iyileşme	7-12 gün	Şok: Bilinç bulanıklığı veya koma, taşikardi, oligüri, anüri, takipne İyileşme: Gastrointestinal semptomların düzelmesi, oral alımın artması,
Geç komplikasyonlar	>10 gün	Gastrointestinal kanama, sekonder enfeksiyonlar, meningoensefalit, nörokognitif anomaliler



# TANI

- Biyo güvenlik düzeyi 4 olan laboratuvar -Hücre kültüründe virüs izolasyon testleri
- ELISA
- Antijen testleri- Hızlı antijen testleri
- PCR -3. günden itibaren



# EBOLA VİRÜSÜ HASTALIĞININ SEKELLERİ

- 2013-2016 Ebola salgını-
- %76 Hastada devam eden şikayetler
  - Yorgunluk, ateş, iştahsızlık (% 40):
  - Kas-iskelet ağrısı (%38)
  - Baş ağrısı (35%)
  - Depresyon (17%)
  - Karın ağrısı (22%)
  - Görme bozuklukları(18%)

# AYIRICI TANI

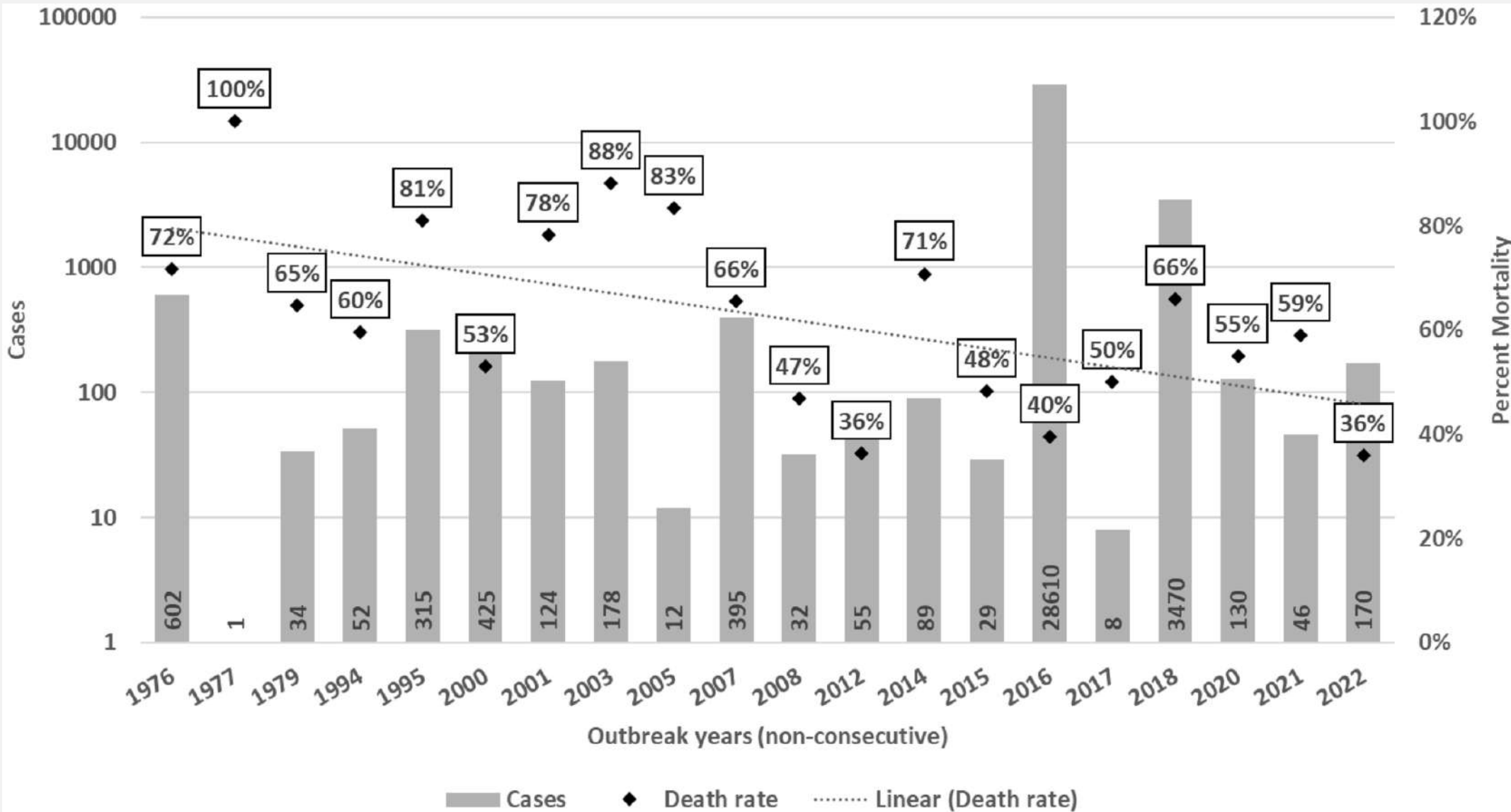
- Sıtma
- Tifo
- Meningokoksemi
- Shigellozis
- Kolera
- Hepatit
- İnfluenza
- Veba
- Leptospirozis
- Rickettsiyoz
- Diğer viral hemorajik ateşler



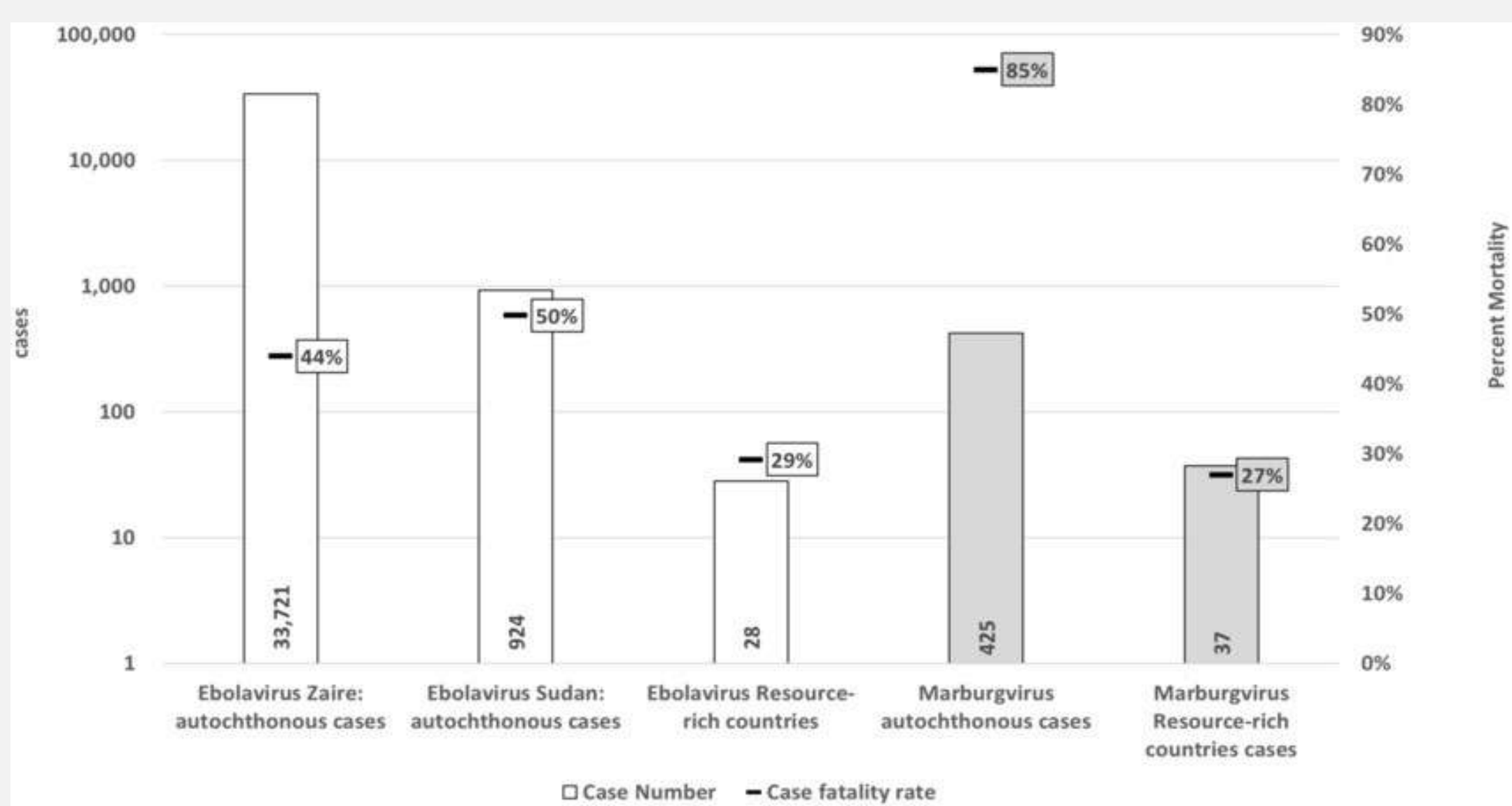
# EBOLA VİRÜS HASTALIĞININ VAKA/ÖLÜM ORANI

- Ölüm %30-90
- Batı Afrika'da 2013-2016 Salgını: Fatalite hızı %63
- Vaka ölüm oranı
  - Tıbbi bakım imkanları
  - Hastaların başvuru süresi ve tıbbi tedavi için geçen süre
  - Virüs tipi



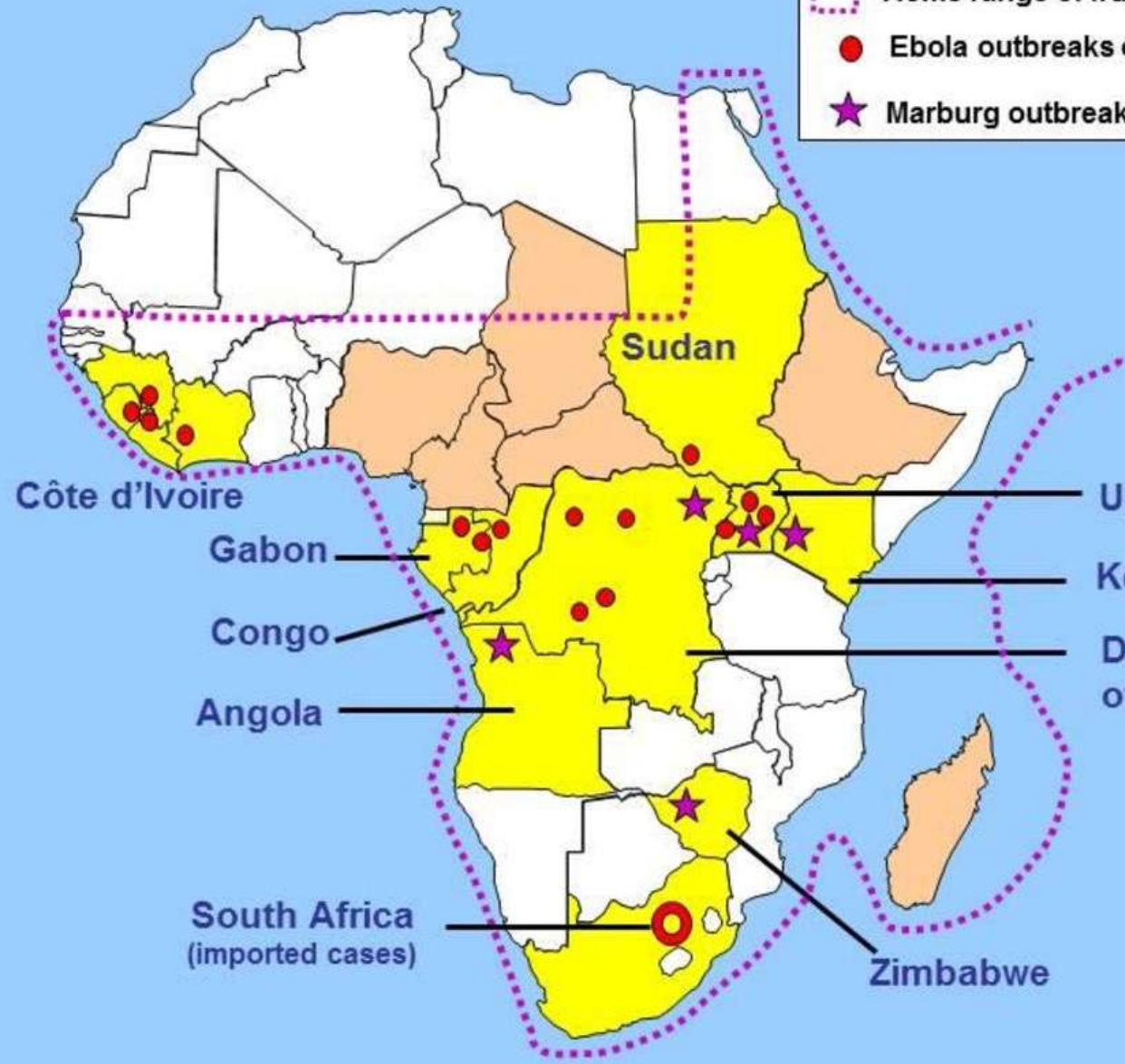


Meltzer, E., Schwartz, E. Ebola and Marburg Virus Infections in Resource-Rich Countries: Implications for Future Outbreaks. *Curr Infect Dis Rep* **25**, 181–188 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00810-y>

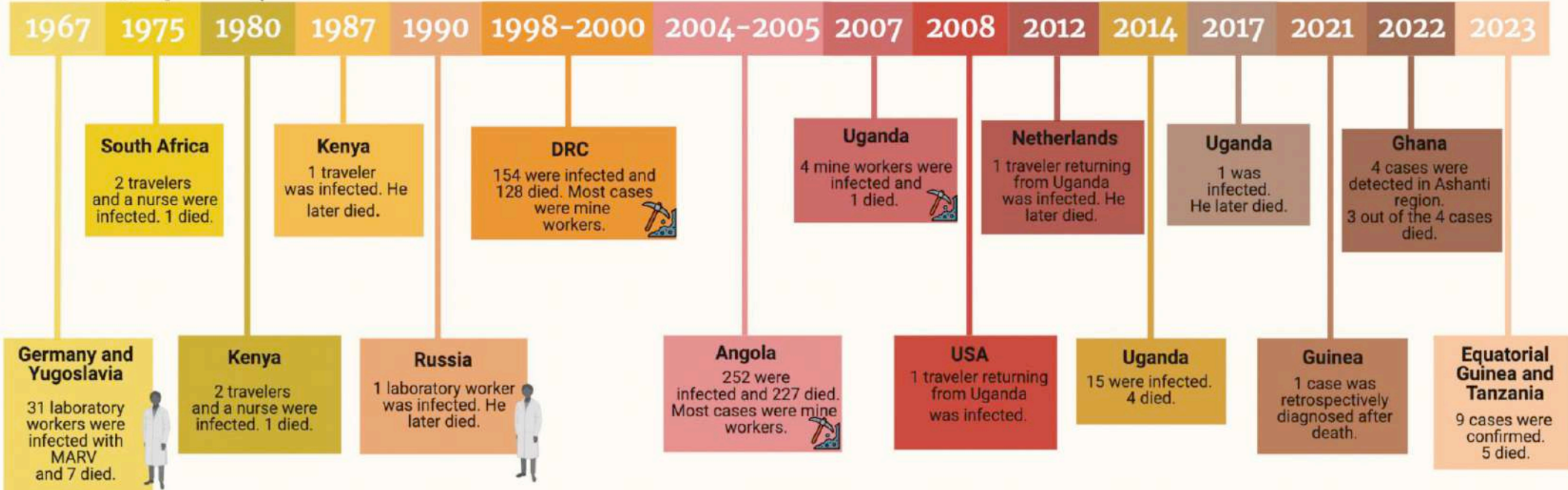


Meltzer, E., Schwartz, E. Ebola and Marburg Virus Infections in Resource-Rich Countries: Implications for Future Outbreaks. *Curr Infect Dis Rep* **25**, 181–188 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00810-y>

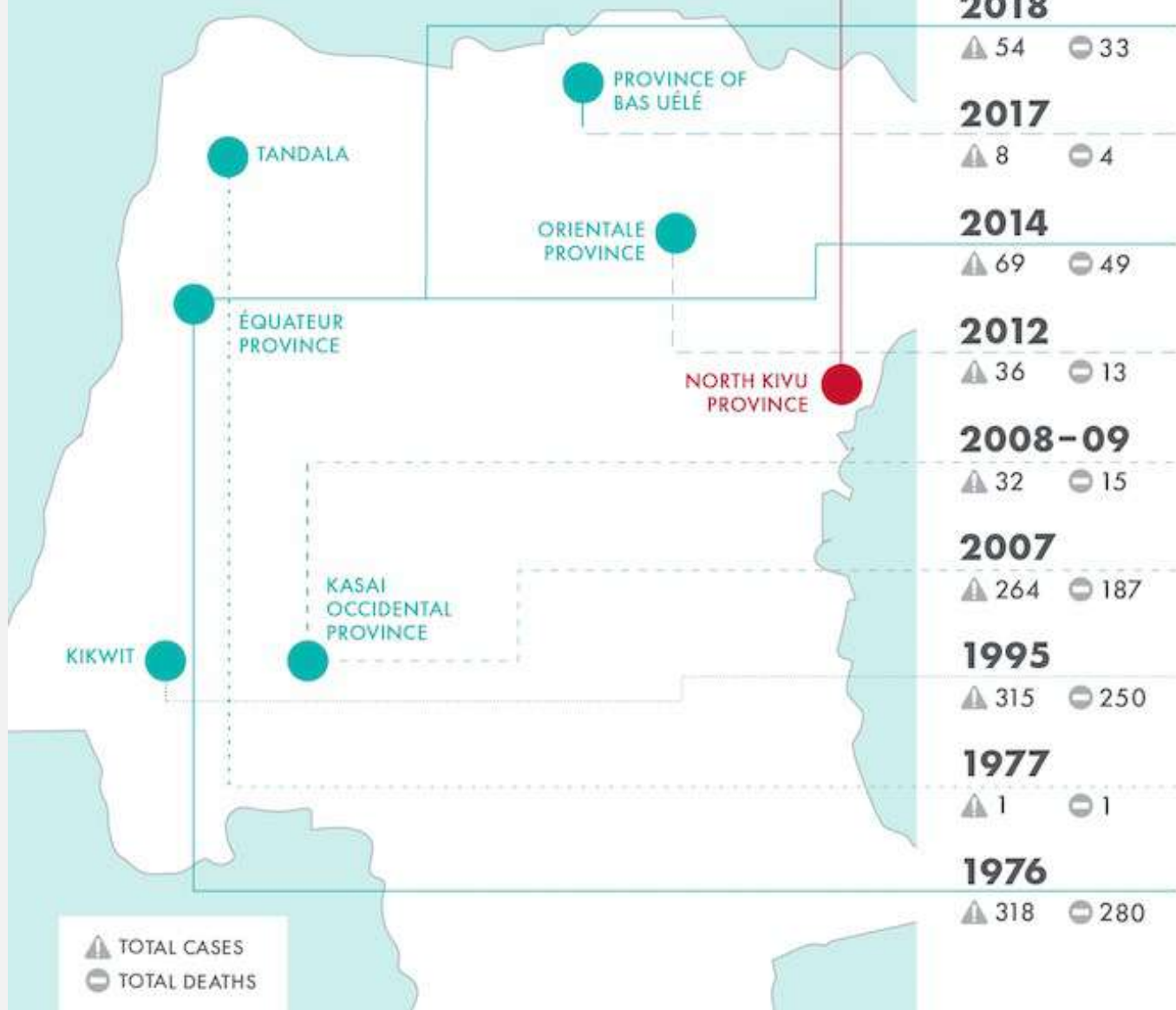
- Countries with reported Ebola or Marburg outbreaks
- Countries with serological evidence of Ebola or Marburg
- Home range of fruit bats
- Ebola outbreaks or cases
- Marburg outbreaks or cases



# MARBURG



# 10 Ebola outbreaks throughout history



**Guinea**

2014<sup>b</sup> Zaire  
 2021 Zaire

**Sierra Leone**

2014<sup>b</sup> Zaire

**Liberia**

2014<sup>b</sup> Zaire

**Côte d'Ivoire**

1994 Tai Forest

**Gabon**

1994 Zaire  
 1996<sup>i</sup> Zaire  
 1996<sup>ii</sup> Zaire  
 2001-2002 Zaire

**Republic of the Congo**

2001-2002 Zaire  
 2003<sup>i</sup><sup>a</sup> Zaire  
 2003<sup>ii</sup> Zaire  
 2005 Zaire

**South Sudan**

1976<sup>a</sup> Sudan  
 1979 Sudan  
 2004 Sudan

**Uganda**

2000-2001<sup>a</sup> Sudan  
 2007<sup>a</sup> Bundibugyo  
 2011 Sudan  
 2012 Sudan  
 2012-2013 Sudan  
 2022<sup>a</sup> Sudan

**Democratic Republic of the Congo**

1976<sup>a</sup> Zaire  
 1977 Zaire  
 1995<sup>a</sup> Zaire  
 2007<sup>a</sup> Zaire  
 2008-2009 Zaire  
 2012 Bundibugyo  
 2014 Zaire  
 2017 Zaire  
 2018-2020<sup>b</sup> Zaire  
 2020<sup>a</sup> Zaire  
 2021 Zaire  
 2022<sup>i</sup> Zaire  
 2022<sup>ii</sup> Zaire

<sup>a</sup> outbreaks of more than 100 cases  
<sup>b</sup> outbreaks of more than 1,000 cases

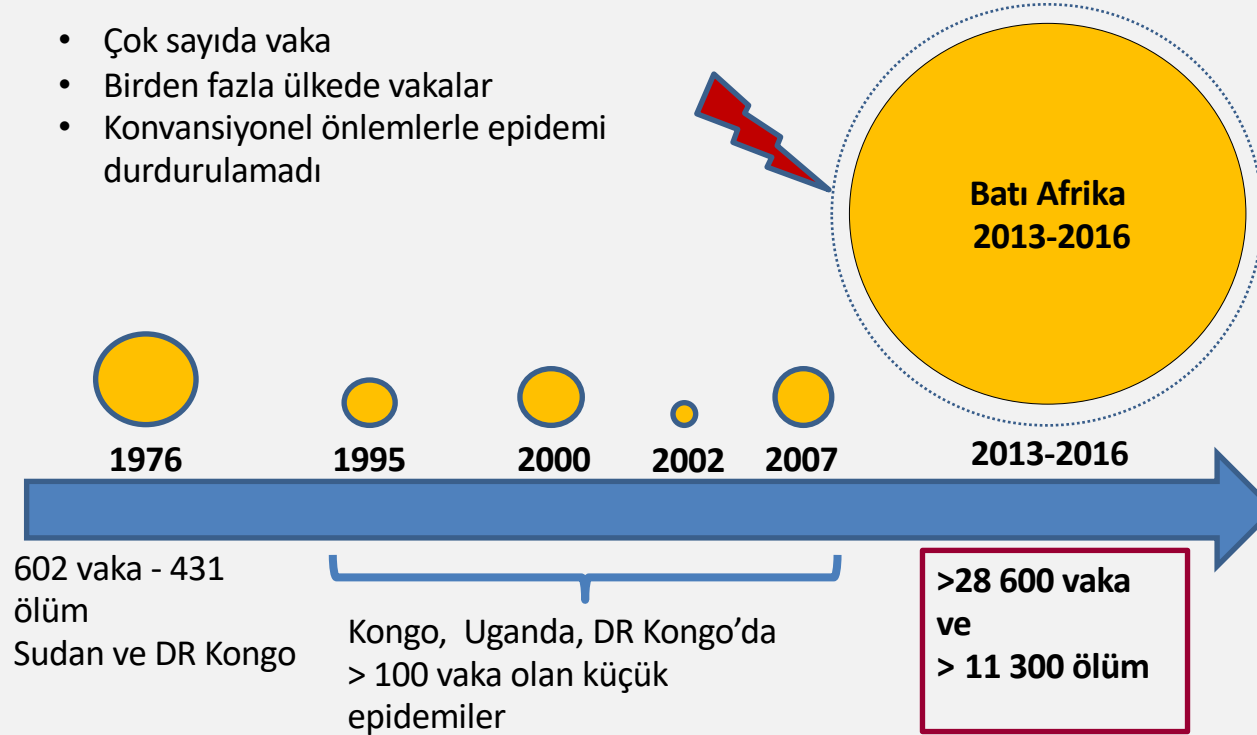
# EBOLA SALGINLARI

Dekat	Salgın yılları	Ülke	Vaka sayısı	Ölüm	Vaka fatalite hızı(%)
1970-1979	1976-1979	DRKongo, Sudan, UK#	638	454	71.2
1980-1989	1989-1990	ABD, Filipinler, İtalya	7	0	0
1990-1999	1994-1996	Gabon, DRKongo, Güney Afrika, Filipinler,, Rusya#	467	349	74.7
2000-2009	2000-2004, 2007	Uganda, Gabon, DRKongo, Sudan, Rusya# Filipinler,	1194	724	60.6
2010-2019	2011-2019	Uganda, DRKongo, Guine, Liberia, Sierra Leone, Nigerya, Mali, Senegal, İspanya, ABD,	32 178	136 48	42.4
2020-2022	2020, 2021	DRKongo, Guine	594	133	22.4



## 2014: Beklenmeyen Bir Durum

- Çok sayıda vaka
- Birden fazla ülkede vakalar
- Konvansiyonel önlemlerle epidemi durdurulamadı



Küçük salgınlar <100 vaka | 1977, 1979, 1994, 1996, 2001, 2003, 2004, 2008, 2011, 2012

# Ebola neden bu kadar hızlı yayıldı?

- 2014'ten önce Batı Afrika ülkelerinde Ebola salgını görülmemiştir
- Kapsamlı sağlık hizmeti sunacak hastaneler yok
- Halk Sağlığı hizmetlerinde yetersizlik- İç savaş
- Yüksek nüfus hareketliliği
- Sağlık çalışanlarında aşırı eksiklik:
  - Salgın öncesinde Batı Afrika'da 1-2 doktor/100.000 kişi
  - Çok sayıda sağlık çalışanının ölmesi veya enfekte olması
- Kültürel inanç ve uygulamalar – Cenaze törenleri

## Ebola Endemik bir hastalıktır

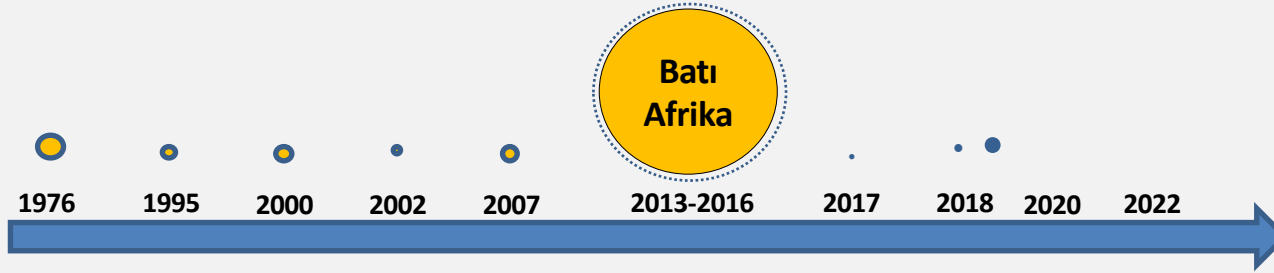
Ebola virüsü salgınları için risk devam etmektedir:

Ebola virüsü -yeni vakalar

Tekrarlayan salgınlar!

2013-2016 Batı Afrika ebolavirüs salgını → kentsel alanlar

2018-2019 Demokratik Kongo Cumhuriyeti – 2. büyük salgın



# Sağlık çalışanları risk altında



«Hastalardan  
korkuyorum...?!»



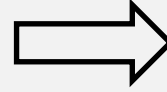
- Batı Afrika salgınında Ocak 2014- Mart 2015 arasında  
>800 sağlık çalışanı Ebola ile enfekte oldu (815/20955) (%3.9)  
>500 sağlık çalışanı hayatını kaybetti
- Gine, Liberya ve Sierra Leone'deki sağlık çalışanlarının Ebola ile enfekte olma riski topluma göre 32 kat daha fazla bulundu



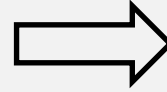
## Bulaş Nasıl Önlenmeli?

Bilinmesi  
gereken...

**Korunmasız direk veya indirek  
temas tehlikelidir**



Ebola virüs Hava yolu ile  
bulaşmamaktadır



**Semptom yoksa  
→ Bulaş riski yoktur**



Yapılması  
gereken

**Kişisel koruyucu ekipman  
kullanılmalıdır**

**Korunma için 2 metre  
mesafe yeterlidir**

**Klinik iyileşme sonrası semenle bulaş  
olabileceği akılda tutulmalı,  
2 PCR negatif test**



## EBOLA DESTEK TEDAVİSİ

- Sıvı ve elektrolit tedavisi (oral veya intravenöz sıvılarla rehidrasyon) (Kusma ve ishale bağı sıvı, elektrolit kaybı)
- Vital bulguların takibi Oksijen ve kan basıncı
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- Sekonder enfeksiyonların tedavisi

## Ebola Zaire aşısı [rVSV-ZEBOV]

- 2019 yılı sonunda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği Ebola Zaire aşısının [rVSV-ZEBOV] kullanımını onayladı (2014-2016 salgını sırasında Gine'de yapılan çalışma verileri)
- **Ervebo** aşısının insanları Zaire Ebola virüs türünden korumada etkili
- Zaire Ebola virüsünün neden olduğu Ebola virüsü hastalığına karşı koruma amacıyla 18 yaş ve üzeri bireylerde (hamile ve emziren kadınlar hariç) kullanımını önerilmektedir.

# EBOLA ZAIRE VACCINE (RX) - ERVEBO

- 1ml tek dozluk flakonlarda, IM
- Ebola Zaire Viruse karşı bağışıklamada kullanılır
- Temas Öncesi Profilaksi:
  - Ebola salgınında görev yapmakta olanlar
  - ABD'de Ebola tedavi merkezinde çalışanlar
  - ABD'de biyogüvenlik 4 laboratuvar çalışanları



## **EBOLA ZAIRE VACCINE (RX) - ERVEBO**

- Aşının koruyuculuk süresi bilinmemektedir
- Zaire dışındaki Ebola virüslere ya da Marburg virüsüne karşı koruyuculuk sağlamamaktadır
- Antiviraller, immunglobulin ve/veya kan veya plazma transfüzyonu ile birlikte uygulandığında etkinliği bilinmemektedir
- Batı Afrika'da 2013-2016 yılları arasında yapılan faz3 klinik çalışmada 10000 kişiye uygulanmış, %100 koruyuculuk sağlamıştır.

## Ebola Zaire aşısı

### FİLO AD26.ZEBOV/MVA-BN

- 2 doz Filo Ad26.ZEBOV/MVA-BN
- 1 yaş ve üzeri bireylere **2 doz**
- **Önce Zabdeno, 8 hafta sonra ikinci doz olarak Mvabea**
- Acil korumanın gerekli olduğu bir salgında uygun değil.
- **Rapel Zabdeno ile:**
  - Zabdeno ve Mvabea 2 dozluk aşılama rejimini tamamlayan,
  - Ebola'ya maruz kalma riski yüksek olan kişiler (sağlık personeli, devam eden Ebola virüsü hastalığı salgınının olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgeleri ziyaret edenler)
  - ikinci dozun uygulanmasının üzerinden 4 aydan fazla süre geçmişse

## EBOLA İÇİN İDEAL AŐI

- Tek doz bađıŐıklamadan sonra hızlı koruma sağlamalı,
- Maruziyet sonrası verildiğinde etkili olmalı
- Ebola virüsünün tüm suŐları ve türlerinde (diğer Filovirüs ailesi, Marburg virüsü dahil) etkili olmalıdır

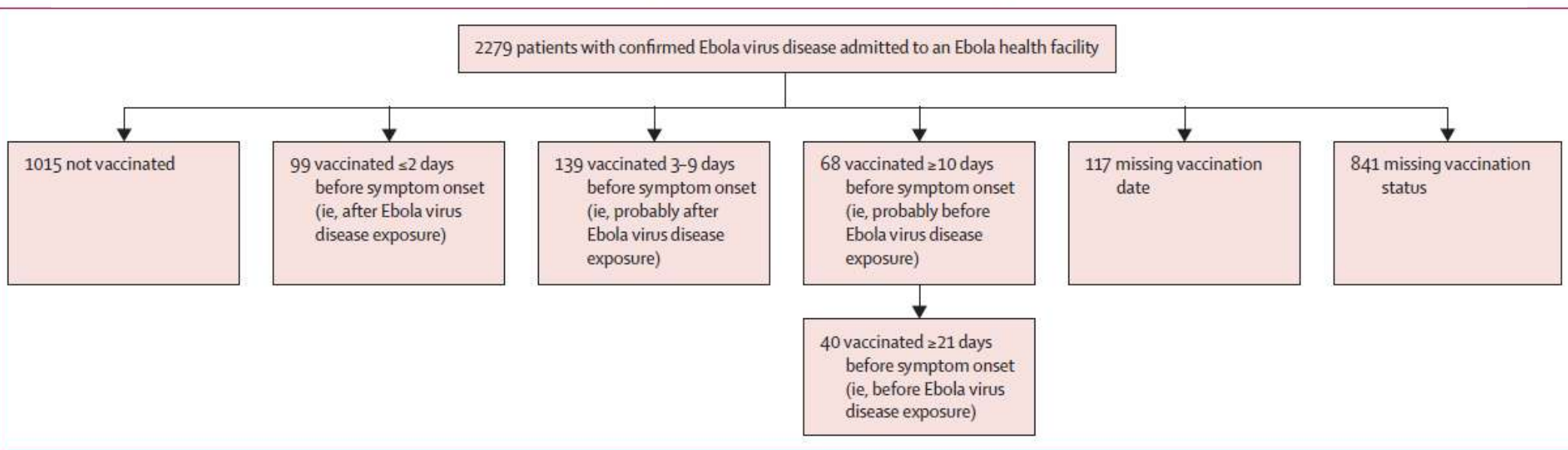
**Status of candidate Ebola vaccines**

Company/institution/ country	(Vaccine name)/Ebola component glycoprotein	Vector	Administration	Storage temperature	Target population	Comments
Merck USA/Public Health Agency Canada	(Ervebo)Recombinant VSV-ZEBOV-Ebola Kikwit strain Replication competent vaccine	VSV	Single dose	60°C to –80°C for 36 months and 2°C–8°C for 14 says	Active immunization (reactive use) of at risk subjects ≥18 years of age	2016- granted Breakthrough Therapy Designation by the US FDA and PRIME status by the European Medicines Agency (EMA) and in 2019, granted medical use in EU and USA. Used extensively in the Kivu Ebola epidemic under a compassionate use protocol Granted approval by Committee for Medial Products for Human Use -European Medicines Agency (CHMP- EMA) in 2020 as a two-dose regimen for the prevention of Ebola virus disease. Seeking licensure under the Animal Rule and/or to European Medicines Agency. Collaborative.
Johnson & Johnson (USA) and MVA-BN Filo, Bavarian Nordic (Denmark)	(Zabdeno)MVA-BN-Filo encodes Ebola virus, Sudan virus, and Marburg virus glycoproteins, and Tai Forest virus nucleoprotein	Human adenoviral serotype 26 or MVA	Heterologous prime boost regimen	Ad26.ZEBOV: 20°C or 60°C for up to 60 months and +2 to +8°C for up to 12 months  MVA-BN-Filo: 20°C or 60°C for up to 60 months and +2 to +8°C for up to 6 months	Adults and children ≥ 1 year of age	<b>Ongoing clinical evaluation</b>  Licensed in China  Licensed in Russia
GlaxoSmithKline (UK) and, for MVA-BN-Filo, Bavarian Nordic (Denmark)- NIAID/GSK	(ChAd3-EBO-Z) with or without MVA-BN-Filo Ebola virus, Mayinga strain (1976)	Chimpanzee adenoviral serotype 3 or MVA	Single dose or heterologous prime- boost regimen			
Academy of Military Medical Sciences and CanSino Biologics (China)	(Ad5-ZEBOV) Ebola virus, Makona strain (2014)	Human Adenoviral serotype 5	Single dose or homologous prime- boost regimen	Freeze-dried powder, stable for more than 2 weeks even if kept at a temperature of 37°C;		
Gamalei Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Russia)	(GamEvac-Combi and GamEvac-Lyo) Monovalent Zaire (Makona)	VSV and Ad5- vectored vaccine	Heterologous prime boost regimen	16°C to –20°C for 12 months 4°C for lyophilized fomulation	18–55 years	
Novavax, USA	(NVX-CoV2373). Nanoparticle recombinant Ebola GP Vaccine) Monovalent Zaire (Makona)	Contains the full- length SARS- CoV-2 spike protein and Novavax' patented Matrix- M1 adjuvant	2 doses 21 days apart,	2° to 8°C for six months, and 24 hours at room temperature	18–65 years	Efficacy 89.3 %.
Inovio Pharmaceuticals, USA	(INO-4201 DNA vaccine) Plasmid of Ebola outbreak strains from 1976–2006		2 doses four weeks apart	+2°C to +8°C for 3 years and 25°C for 1 year 37°C for 1 month 60°C for several days	≥ 18 years	In 95% (170/179) of evaluable subjects generated an Ebola-specific antibody immune response.
FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Russia	(EpivacEbola) Monovalent Zaire (Makona)		2 doses (prime + boost on 28 days)	2–8°C for 1 year Can extend shelf life to 2 years	18–55 years	Licensed in Russia since 2016

VSV-vesicular stomatitis Indiana virus. MVA = modified vaccinia Ankara virus. Ad5=human adenoviral serotype 5. \*The year the strain (from which the glycoprotein was derived) was isolated is given in brackets.

# Case fatality risk among individuals vaccinated with rVSVΔG-ZEBOV-GP: a retrospective cohort analysis of patients with confirmed Ebola virus disease in the Democratic Republic of the Congo

**Methods** In this retrospective cohort analysis of patients with confirmed Ebola virus disease admitted to Ebola health facilities in the Democratic Republic of the Congo between July 27, 2018, and April 27, 2020, we performed univariate and multivariate analyses to assess case fatality risk and cycle threshold for nucleoprotein according to vaccination status, Ebola virus disease-specific treatments (eg, mAb114 and REGN-EB3), and other risk factors.



Coulborn RM, et al. Case fatality risk among individuals vaccinated with rVSVΔG-ZEBOV-GP: a retrospective cohort analysis of patients with confirmed Ebola virus disease in the Democratic Republic of the Congo. *Lancet Infect Dis.* 2024 Feb 7;S1473-3099(23)00819-8. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00819-8.

	Deaths (number of deaths/ total number of patients)	Case fatality risk	Fisher's two- sided p-value
<b>Vaccination status</b>			
Not vaccinated	570/1015	56.2%	Ref
Vaccinated $\leq 2$ days before symptom onset	27/99	27.3%	<0.0001
Vaccinated 3–9 days before symptom onset	28/139	20.1%	<0.0001
Vaccinated $\geq 10$ days before symptom onset	12/68	17.6%	<0.0001
Vaccinated $\geq 21$ days before symptom onset	7/40	17.5%	<0.0001
Unknown vaccination date	39/117	33.3%	<0.0001
Unknown vaccination status	441/841	52.4%	0.16
<b>Ebola virus disease-specific treatment received</b>			
None	530/693	76.5%	Ref
mAb114	65/218	29.8%	<0.0001
REGN-EB3	71/237	30.0%	<0.0001
Remdesivir	89/183	48.6%	<0.0001
ZMapp	15/38	39.5%	0.0044
RCT*	347/910	38.1%	0.0037

\*RCT refers to participation in a randomised controlled trial (ie, patient received either mAb114, REGN-EB3, remdesivir, or ZMapp).

**Table 2: Case fatality risk and crude risk difference by vaccination status and Ebola virus disease-specific treatment**

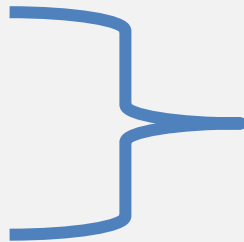
## MARBURG AŞISI

- Marburg virüs aşısı geliŐtirilme çalıŐmaları devam etmekte
- Hayvan modellerinde kapsamlı bir Őekilde test edilmesine rağmen, deneysel MV aŐılarından yalnızca birkaçı primatlarda koruyucu etkinlik gostermiştir.
- MV glikoproteini (GP), Őu anda mevcut olan tüm baŐarılı aŐı adayları tarafından birincil antijen olarak kullanılmaktadır.

# TEDAVİ

- Monoklonal antikolarlar
  - Yetiřkinlerde ve çocuklarda
  - Zaire Ebolavirüs ,
  - FDA (Inmazed ve Ebanga)

Favipiravir  
Remdesivir



Marburg virüsü

**invitro**



### Macaque EVD studies with antibodies.

	NHP species	Antibody species	Antibody dose <sup>a</sup>	Timing of dosing (days) with respect to challenge	Survival (%)
Equine hyperimmune IgG	Cynomolgus	Equine	120 mg/kg	-2	0/3 (0)
				0	0/6 (0)
				0, +5	1/3 (33)
Blood from convalescent NHPs	Rhesus	NHP	6 mL/kg <sup>b</sup>	0, +3	0/2 (0)
				0, +4	0/2 (0)
KZ52	Rhesus	Human	50 mg/kg	-1, +4	0/4 (0)
Purified IgG from convalescent NHPs	Rhesus	NHP	80 mg/kg	+2, +4, +8	4/4 (100)
ch133 + ch226	Rhesus	Chimeric	10-12 mg/kg	-1, +1, +3	1/3 (33)
ZMAb (1H3, 2G4, 4H7)	Cynomolgus	Murine	25 mg/kg	+1, +4, +7	4/4 (100)
				+2, +5, +8	2/4 (50)
MB-003 (c13C6, c6D8, h13F6)	Rhesus	Chimeric	50 mg/kg	+1, +4, +7, +10	2/3 (67)
				+2, +5, +8, +10	2/3 (67)
				+4, +7, +10	3/7 (43)
ZMapp (c13C6, c2G4, c4G7)	Rhesus	Chimeric	50 mg/kg	+3, +6, +9	6/6 (100)
				+4, +7, +10	6/6 (100)
				+5, +8, +11	6/6 (100)

Viral challenge in all experiments was 1000 pfu delivered intramuscularly. Although an LD<sub>50</sub> has not been established, 1000 pfu is frequent with ~1000 LD<sub>50</sub>.

<sup>a</sup> This represents total antibody dose. For the polyclonal examples (hyperimmune IgG, blood, purified IgG from convalescent plasma) unknown fraction – likely no greater than 1% – of the antibody would be EBOV-specific.

<sup>b</sup> NHP serum contains ~15 mg/mL IgG [30\*\*].

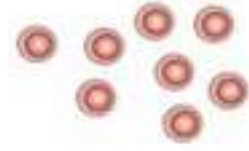
# MONOKLONAL ANTİKORLAR

Özellikler ve özellikler	MAb 114 (Ebanga)	REGN-EB3 (Inmazeb)
<b>İçerik</b>	- Tek mAb	- 3 mAb'den oluşan kokteyl (1:1:1 oranında REGN3470, REGN3471 ve REGN3479)
<b>Menşei</b>	- Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nin Kikwit kentindeki 1995 EBOV salgınından sağ kurtulan bir kişinin B memory hücrelerinden, enfeksiyondan yaklaşık 11 yıl sonra türetilmiştir.	- Ebola virüsü glikoproteinini kodlayan DNA ve saflaştırılmış EBOVGP ile VelocImmune farelerinin aşılması, ardından insan değişken bölgelerinin insan sabit bölgelerine klonlanması ve böylece tamamen insan antikorunun elde edilmesi
<b>Etki mekanizması</b>	- Nötralizasyon - Antikor bağımlı hücre sitotoksitesi	- Antikor bağımlı hücre sitotoksitesi, - fagosit uyarıcıları, - virüs inhibitörleri
<b>Avantajları</b>	- Tek Antikor - Düşük pH'lı ortamlarda direnç - Yüksek düzeyde korunmuş bir bölgede bağlanma, mutantların kaçma riskini azaltır; - Kısa infüzyon süreli (30 dakika ila 1 saat) - İyi yarılanma ömrü - Son derece kararlı - Büyük ölçekli üretim ile imalatı kolay	- Kokteyl mAb'leri - Birkaç farklı epitopun hedeflenmesi (dirençli virüs seçimini azaltır) - İyi yarılanma ömrü
<b>Doz</b>	- 50 mg/kg	- 150mg/kg

DNA vaccine encoding EBOV GP  
Purified EBOV GP



VelocImmune Mice



Harvest splenocytes,  
generate hybridomas



Fully human Ab V  
region gene segments



Screening

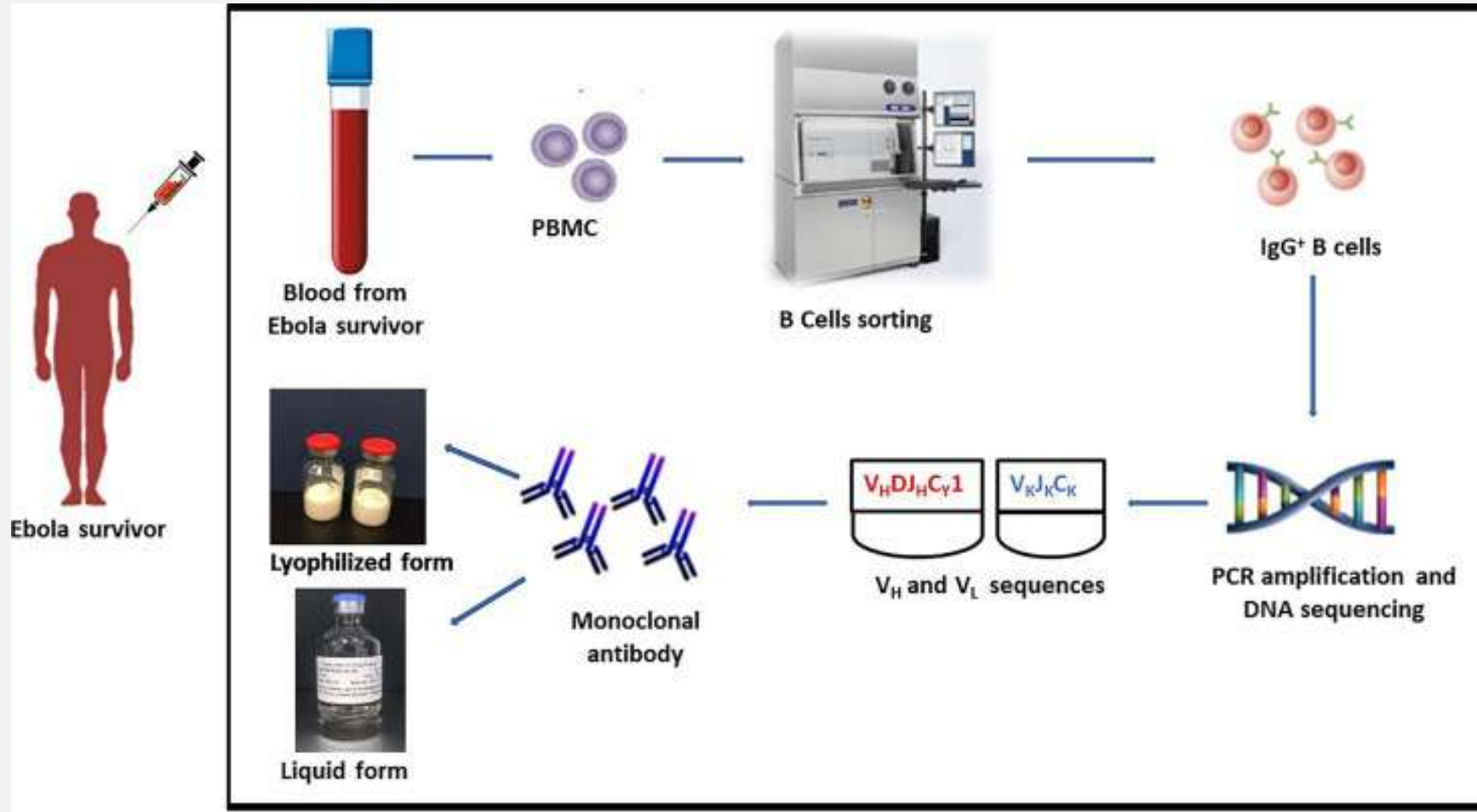


Cloned fully human  
mAb



**Inmazeb** VelocImmune® platform kullanılarak üretilmekte ve *Zaire ebolavirusun* glikoprotein yapı üzerindeki epitoplarına bağlanan benzer yapıdaki üç monoklonal antikordan oluşmaktadır (**atoltivimab, maftivimab ve odesivimab**)

Üçlü antikor kombinasyonu Ebola virüsün glikoprotein aracılığı ile konak hücrelerine girmesini engellemekte ayrıca immun sistemin enfekte hücreleri vücuttan temizlemesi için ek yardımda bulunmaktadır.



**Ebanga**

# **PAMOJA TULINDE MAISHA (PALM)** [“BERABER HAYAT KURTARALIM” KISWAHILI DİLİ]

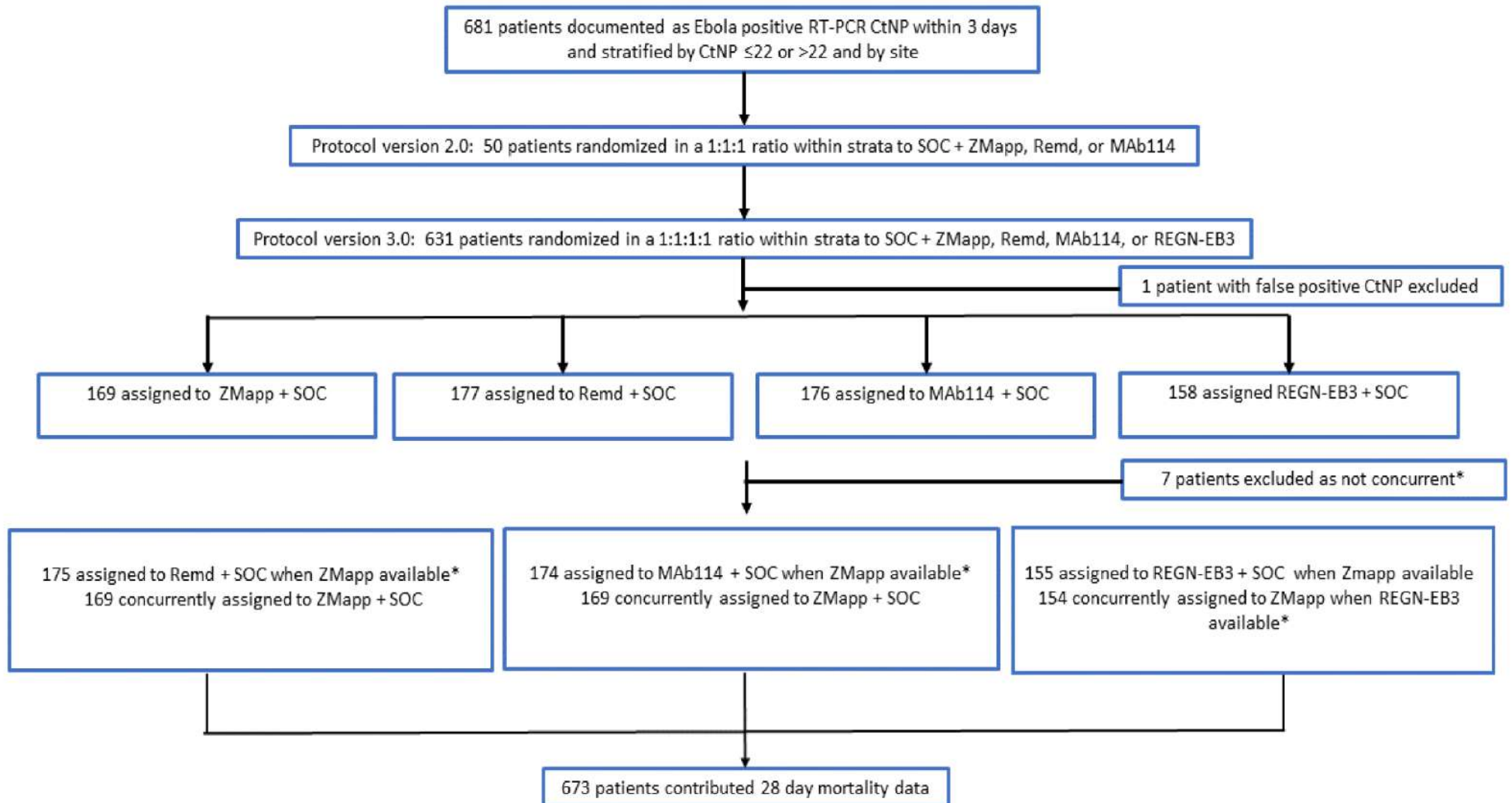
- Kuzey -Kivu ve Ituri’de Ebola epidemisi sırasında, 4 farklı tedavi karşılaştırması;
  - Remdesivir
  - 2’li antikor mAbs (REGN-EB3 and ZMapp)
  - Ebanga (mAb114)
  - İnmazeb
- Çok merkezli, randomize kontrollü, açık çalışma
- Çalışma Kasım 2018’de başlamış, Hedef kitle 725 hasta
- Primer son nokta 28. gün sonunda mortalite
- Bu epidemide toplumda fatalite hızı %67

## **PALM EBOLA RKÇ**

- Hastaların %74.4'ü >18 yaş
- %55.6 kadın
- Kadın hastaların% 6.1'i hamile
- % 12.8 < 5 yaş

# PALM EBOLA RKÇ

Figure S1: CONSORT Diagram



# PALM EBOLA RKÇ

- Ağustos 2019'da yapılan değerlendirmede 2 üründe Ebolaya karşı 3 kat daha fazla etkinlik saptanması nedeniyle çalışmanın diğer kolları hasta alımına kapatılmıştır.

Tedavi	28 gün mortalite	Yüksek Viral yük (Ct<22)	Düşük Viral yük (Ct>22)
			Mortalite
Remdesivir	%53	%85.3	%29
2'li antikor mAbs (REGN-EB3 and ZMapp)	%50	%84.5	%24.5
Ebanga (mAb114)	%35	%70	%10
İnmazeb (REGN-EB3 )	%34	%64	%11

- Mulangu S, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303.



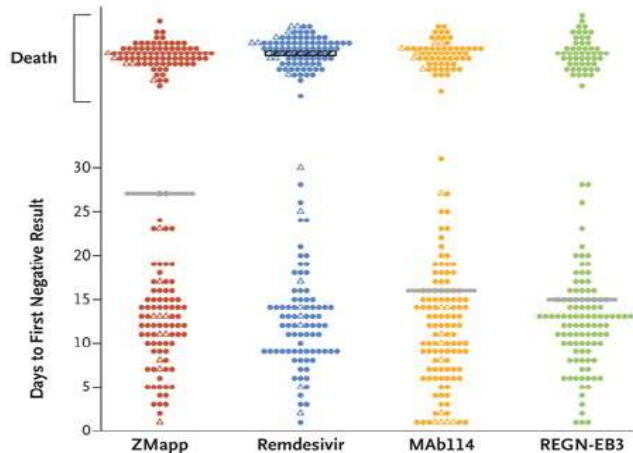
## PALM- EBOLA AŐI DURUMU

- AŐı durumu- Hastanın beyanı
- PALM katılımcılarında aŐılanma oranı %25
- AŐılılarda mortalite %27.1, aŐısızlarda %48.4

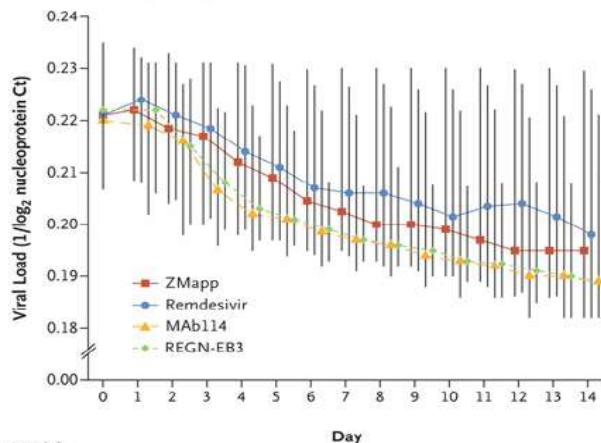
## PALM ÇALIŞMASI-28. GÜN

- EBANGA alan 174 (120 yetişkin, 54çocuk) hasta
- **Ebanga alanlarda ölüm %35.1, Kontrol grubunda %49.4**
- Inmazed alan 154 hasta
- **Inmazed alanlarda ölüm %33.8, kontrol grubunda %51**

**A Time to First Negative Result on RT-PCR Assay**



**B Viral Load According to Day**

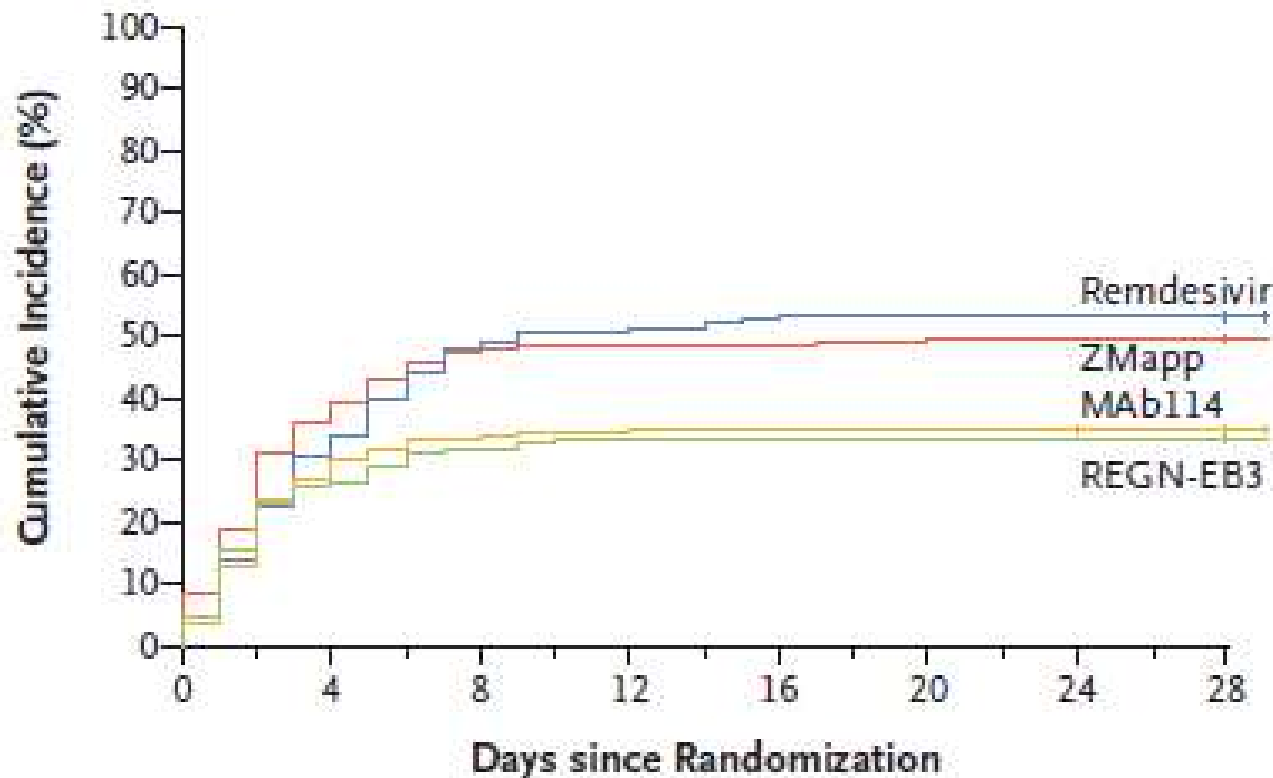


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ZMapp	168	147	159	162	161	159	167	165	165	164	164	163	167	166	168
Remdesivir	173	159	160	162	163	164	170	171	168	173	174	170	169	170	174
MAb114	174	154	161	161	163	163	167	170	164	168	167	166	172	171	170
REGN-EB3	155	139	144	139	143	137	150	152	146	151	152	150	149	150	149

No. of Deaths, Last Observation Carried Forward	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ZMapp	0	24	43	58	62	69	74	79	80	82	82	82	82	82	82
Remdesivir	0	17	27	49	55	64	73	83	85	87	89	89	89	90	91
MAb114	0	12	33	45	52	53	58	58	59	60	60	60	60	61	61
REGN-EB3	0	17	29	39	40	43	47	48	49	51	52	52	52	52	52

No. Discharged, Last Observation Carried Forward	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ZMapp	0	0	0	0	1	1	2	4	6	10	12	13	15	16	21
Remdesivir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	7	9	13	22
MAb114	0	0	0	2	4	6	9	11	13	17	19	24	30	35	40
REGN-EB3	0	0	0	0	2	4	5	7	7	11	13	16	19	25	31

**Incidence of Death, Overall**



**No. at Risk**

No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ZMapp	169	137	108	96	89	87	87	87	87	86	86	85	85	85	85
Remdesivir	175	151	121	105	91	86	86	85	83	82	82	82	82	82	82
MAb114	174	152	127	119	116	114	114	113	113	113	113	113	113	112	112
REGN-EB3	155	131	115	110	106	104	103	103	103	103	103	103	103	103	103

• Mulangu S, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303.



**TEŐEKKÜR EDERİM..**