

Epidemija ebola: izazov javnom zdravstvu i/li suvremenoj bioetici?

Vanja Vasiljev Marchesi¹, Iva Rinčić², Lovorka Bilajac¹, Amir Muzur²

¹ *Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci*

² *Katedra za društvene i humanističke znanosti u medicini Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci*

Sažetak:

Zapadna Afrika se suočava s dosada najvećom i najkompleksnijom epidemijom ebola. Virus ebola pripada porodici *Filoviridae*, prvi se put pojavio 1976., a danas poznajemo pet vrsta virusa (Bundibugy, Sudan, Tai Forest, Zaire i Reston koji se endemski pojavljuje u dijelovima jugoistočne Azije). U slučaju epidemije ebola u Gvineji (prosinac 2013.), potom zabilježene u Liberiji, Senegal, Sierra Leoneu i Nigeriji, dokazano je da virus pripada vrsti Zaire. Smrtnost ebolavirusne infekcije varira od 30 % do čak 90 %. Sukladno podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti na dan 14.11.2014. broj oboljelih iznosi 14413, broj umrlih 5177 dok je broj laboratorijski potvrđenih slučajeva 8920.

Za ebolavirusne infekcije nekoliko je lijekova u eksperimentalnoj fazi istraživanja. Zbog opsežne epidemije Svjetska zdravstvena organizacija je 11. kolovoza 2014. okupila tim od 12 stručnjaka s ciljem rasprave i donošenja zaključaka o etičkim aspektima primjene eksperimentalnih lijekova kod osoba izloženih virusu (prvenstveno zdravstveno osoblje), osoba u direktnom kontaktu s oboljelima, trudnicama i djeci, te uopće oboljelima od ebolavirusne infekcije. Riječ je o ZMapp-u, lijeku koji je pokazao učinkovitost na eksperimentalnom animalnom modelu (18 rezus-majmuna, učinak 100 %), sa zasad nepredvidljivim učinkom na ljude.

Konačan je zaključak rasprave bio stavljanje u primjenu eksperimentalnog lijeka, procjenjujući pri tome mogući korisni učinak lijeka važnijim od mogućih zdravstvenih rizika. Cilj ovog rada jest sagledati primjenu eksperimentalnog lijeka u kontekstu javnozdravstvenih načela, uzimajući pritom u obzir moguće (bio)etičke implikacije (dostupnost lijeka, pravednost, dobročinstvo vs. neškodljivost, sukob etičkih načela javnog zdravstva i bioetike itd.).

Ključne riječi: epidemija, ebola, bioetika, javno zdravstvo, izazovi

Uvod

Ebola je endemska bolest koja se pojavljuje sporadično u Africi te jugoistočnoj Aziji odnosno Kini. Uzročnici ebola su virusi koji pripadaju porodici *Filoviridae*, a razlikujemo ih pet (Zaire, Sudan, Bundibugy Tai Forest i Reston). Smrtnost virusa ebola varira od 30% do čak 90%. Rezervoar virusa nije sa sigurnošću poznat, no smatra se da je jedan od rezervoara voćni šišmiš (letipas) kod kojega su dokazana ebolavirusna protutijela i RNK. Interhumani prijenos virusa ostvaruje se kontaktom oštećene kože ili sluznice (usna šupljina, oko) s izlučevinama oboljele osobe (krv, feces, urin, znoj, povraćeni sadržaj). Inkubacijski period iznosi 2 do 21

dan, a bolesnici postaju zarazni nakon pojave prvih simptoma. U osoba koje skrbe o bolesnicima povećan je rizik od nastanka infekcije te je pri tome potrebno nositi zaštitnu opremu koja uključuje zaštitne rukavice, vodootpornu zaštitnu odjeću, čvrstu, zatvorenu obuću te zaštitu za lice.

Zbog ozbiljnosti infekcije potrebno je dijagnostiku, eksperimentalni rad te ostala testiranja provesti u laboratorijima biosigurnosti 4 Svjetske zdravstvene organizacije (1).

Opis problema

Afrika se trenutno suočava s najvećom epidemijom ebolavirusne infekcije koja je ikada zabilježena. Njezin razmjer je drastičan utoliko što je zahvaćeno više afričkih zemalja odjednom. To uključuje Gvineju, Sierra Leone, Liberiju i Nigeriju (2).



Slika 1. Prikaz zahvaćenih zemalja zapadne Afrike s potvrđenim slučajevima infekcije (Izvor: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/distribution-map-guinea-outbreak.html>)

Sukladno podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti na dan 14.11.2014. broj oboljelih iznosi 14,413, broj umrlih 5,177 dok je broj laboratorijski potvrđenih slučajeva 8,920 (3).

Lijek za sada ne postoji, ali je nekoliko lijekova u različitim fazama istraživanja (1). Dana 11. kolovoza 2014. godine sastalo se etičko povjerenstvo koje je odobrilo uporabu eksperimentalnog lijeka za liječenje ebolavirusne infekcije u ljudi (4). Iako je dokazana učinkovitost biofarmakološkog lijeka ZMapp-a čak 100 %-tna na ne-humanim primatima, lijek nije prošao potrebne faze kliničkog istraživanja za stavljanje u uporabu (5).

Sukladno odluci povjerenstva za etička pitanja jednoglasno je donesena odluka da se eksperimentalni lijek počne upotrebljavati za liječenje ebole (4). No mnogo je pitanja ostalo nedorečeno, a time je uporaba eksperimentalnog lijeka počela zanimati medije. Kome dati

lijek, a kome ne? Imaju li prednosti zdravstveni radnici ili se mora provesti randomizirani pokus kako bi se izbjegla sustavna pogreška?

No prije same etičke problematike treba razmotriti nekoliko čimbenika. Naime, upravo zemlje u kojima hara, do sada najopsežnija, epidemija ebole ujedno su i najsiromašnije države svijeta.

Tablica 1. Populacija, zdravlje i odabrani pokazatelji za odabrane države (6).

Država	Stopa mortaliteta doječadi	Postotak populacije starije od 65 godina	Očekivano trajanje života za oba spola	Postotak populacije u urbanoj sredini koja ima zadovoljavajuće sanitarne uvjete	Postotak populacije u ruralnoj sredini koja ima zadovoljavajuće sanitarne uvjete	Postotak populacije od 15 do 49 godina s HIV/AIDS
Gvineja	67	3	56	19	8	1.4
Liberija	63	3	60	30	7	1
Nigerija	97	3	52	33	28	3.7
Sierra Leone	128	3	45	22	7	1.6
Hrvatska	4.7	18	77	99	98	<0.1
Švedska	2.6	19	82	100	100	0.2

U tablici 1. prikazani su samo neki pokazatelji ekonomskog i zdravstvenog sustava, a koji ukazuju na stupanj razvoja zemlje u odnosu na Hrvatsku odnosno Švedsku. Iz navedenog se može zaključiti da za suzbijanje epidemije ebole nije potrebno samo liječenje eksperimentalnim lijekovima već je nužno je unaprijediti i sustav zdravstva odnosno zaštite te implementirati javnozdravstvene intervencije u svrhu poboljšanja zdravlja populacije.

Radi se o afričkim državama koje su nedavno proživjele različite oblike unutarnjih sukoba, uključujući građanski rat (Liberija). Ovi sukobi su doveli do opsežnog urušavanja zdravstvenog sustava, a generacije djece obrazovanje. Prema podacima nekih istraživača, u navedenim zemljama djeluje jedan do dva liječnika na 100,000 stanovnika, a ti su liječnici uglavnom koncentrirani u urbanim sredinama. Karantene i bolnice nemaju kapaciteta za sve bolesnike. Navedene države suočene su s medicinskom, javnozdravstvenom i socijalnom krizom. Svi navedeni elementi pogoduju širenju epidemije. Lošoj situaciji dodatno doprinosi nezanemariva razina straha koja dovodi do bježanja ljudi koji su imali kontakt sa zaraženim osobama, pa čak i do skrivanja oboljelih članova obitelji. Zaražene osobe nerijetko bježe iz

centara za liječenje i odlaze k lokalnim vječevima. Ovakva ponašanja pogoduju daljnjem širenju epidemije. Razlog širenja epidemije povezan je i s kulturološkim obilježjima tradicionalnog pogreba koji uključuje neposredan kontakt sa zaraženim umrlima. Smatra se da je u Gvineji 60 % osoba zaraženo upravo tijekom tradicionalnih pogreba. Medijska pozornost je omogućila vidljivost posljedica ebolavirusne epidemije u uvjetima izrazitog siromaštva i nefunkcionalnog zdravstvenog sustava. Pažnja cijelog svijeta usmjerena je prema napuštenim selima, djeci koja su ostala bez roditelja, leševima koji nisu pokopani te medicinskom osoblju koje svakodnevno dovodi svoj život u opasnost liječeći bolesnike. Krajem kolovoza 2014. godine, 160 zdravstvenog radnika je bilo inficirano ebolavirusom, a 80 je umrlo od njega. Iako mnoge međunarodne organizacije šalju pomoć u vidu hrane i zaštitne opreme, mediji obavještavaju kako se događaju oružane pljačke zdravstvenih stanica pri čemu se krađu lijekovi i oprema i čime je omogućeno daljnje širenje epidemije (7).

Stavljanje u funkciju eksperimentalnog lijeka (ZMapp) dokazane učinkovitosti na animalnom modelu nije otklonilo sva pitanja, posebno ona o sprečavanju daljnjeg širenja epidemije. Riječ je o biofarmaceutskom pripravku koji se sastoji od humaniziranih monoklonskih protutijela tvrtke *Mapp Biopharmaceutical*. ZMapp (8) je sukladno odluci povjerenstva za etička pitanja od 11. kolovoza 2014. odobren za liječenje oboljelih (4). Etička pitanja uzeta u obzir su transparentnost, informiranost, pravedna distribucija, solidarnost, informirani pristanak, sloboda izbora, povjerljivost, poštovanje pacijenta, očuvanje digniteta i uključenost zajednice. Povjerenstvo je također savjetovalo da se svi znanstveno bitni podaci prikupljaju radi osiguranja sigurnosti i učinkovitosti terapije. Povjerenstvo je definiralo i prioritete, dozvolilo uporabu lijeka, no, zbog ograničenih količina lijeka definiralo je i prvenstvena prava. Posebno su uzeti u obzir slijedeći kriteriji:

- pravedna raspodjela lijeka između zemalja i među populacijom jedne zemlje;
- pravednost definirana reciprocitetom i društvenom korisnošću – iako nije jednoglasno odlučeno većina članova etičkog povjerenstva se složila da prioritet imaju zdravstveni radnici te ostali radnici koji pružaju potporu zajednici (sanitacija i pogrebnici);
- procjena rizika i dobrobiti;
- klinička faza bolesti te karakteristika lijeka.

Također se, sukladno odlukama povjerenstva za etička pitanja, trebaju uzeti u obzir i djeca odnosno trudnice kojima se moraju omogućiti posebni uvjeti prilikom davanja lijeka. Promicanje transparentnosti posebno se treba očitovati u kontinuiranim pregovorima i suradnji s vladajućim strukturama ugroženih zemalja. Također su definirani i popratni kriteriji

koji se moraju uzeti u obzir, poput standardne suportivne terapije, minimalne opremljenosti za davanje eksperimentalnog lijeka, te uključenje obitelji i zajednice (4).

Rasprava

Iako epidemija ebole danas zaokuplja pažnju svjetske javnosti sa svog medicinskog aspekta, u ovdje naznačenom kontekstu osvrnuli smo se na segment upotrebe eksperimentalnog lijeka (etička prihvatljivosti i opravdanosti). Prema dostupnim podacima, zalihe lijeka su iscrpljene te je lijek u fazi intenzivne proizvodnje što je dodatno potaknulo rasprave o pravednosti distribucije lijeka. Iako je nadležno etičko povjerenstvo uložilo trud u formiranje standarda, a prema podacima iz rujna 2014. godine, lijek su primile četiri osobe (od toga dvoje američkih misionara), koji su lijek primili nakon što su prevezeni u SAD te jedan 75 godišnji svećenik koji je nažalost i preminuo kao i ravnatelj bolnice u Liberiji koji je također podlegao infekciji i preminuo. Prema saznanjima, preživjeli su dvoje Amerikanaca koji su pored ZMapp-a primili i serum osobe koja je preboljela ebolavirusnu infekciju (9). Naime, kliničko terensko ispitivanje ZMapp-a zahtijeva randomizirani eksperiment u populaciji, a pri tome kriteriji moraju biti jasno definirani i poznati. Da bi se spoznala učinkovitost lijeka nije svaki pacijent idealan kandidat za primanje terapije. Vjerojatnosti preživljavanja treba uključivati niz faktora: dob, stadij infekcije i populacija koja se može pratiti kroz duže vremensko razdoblje radi potencijalnih smrtonosnih nuspojava. Tome u prilog govori i već spomenuti slučaj 75 godišnji svećenik koji nije optimalan kandidat za primanje eksperimentalnog lijeka i to zbog godina, kao zbog ionako oslabljenog imunološkog sustava koji je neophodan za borbu protiv ovog virusa. Smrt 75-o godišnjeg svećenika svakako postavlja dilemu za znanstvenike, s obzirom da se ne može pravilno protumačiti učinkovitost lijeka (10). Svakako treba uzeti u obzir i „suosjećajno korištenje“ eksperimentalnog lijeka no to ne može biti jedini kriterij za davanje lijeka u navedenim okolnostima.

Drugi istraživači su mišljenja da se i bez adekvatnog lijeka epidemija ebole može limitirati samo odgovarajućim javnozdravstvenim intervencijama. Dosadašnje epidemije ebole su stavljene pod kontrolu trima ključnim intervencijama: identifikacijom slučajeva i njihovom izolacijom, dovoljnim brojem zdravstvenih ustanova za dijagnostiku i liječenje, dostupnošću zaštitnih sredstava koja uključuju dezinfekcijska sredstva, rukavice, maske, zaštitna odijela te suportivnom terapijom koja uključuje hidraciju i nadomjestak elektrolita kao i sprječavanje superinfekcije. Prema iskustvu epidemije Marburg virusa u Njemačkoj, pokazalo se da suportivna terapija povećava mogućnost preživljenja za 23 % (11).

No u 2014. godini i fulminantnoj epidemiji došlo je do prekapacitiranosti zdravstvenih ustanova, kolapsa zdravstvenog sustava, panike i straha lokalnog stanovništva te lošeg socioekomoskog statusa država koje su zahvaćene epidemijom.

Što napraviti u situaciji kada je epidemija na vrhuncu?

Potrebna je edukacija i potpora zajednici da promijeni tradicionalni način pokapanja umrlih koji je drugi po učestalosti uzrok prijenosa bolesti među ljudima. Iako zvuči jednostavno, ova tema je religijski i kulturološki vrlo osjetljiva. Nadalje, edukacija zajednice o prehrani, te isključivanje divljih životinja koji su za neke ljude jedini izvor proteina, istovremeno omogućavajući dostupne proteinske obroke. Ukoliko nije moguće osigurati dovoljno proteinske hrane potrebno je populaciju poučiti o ispravnom načinu klanja životinja te tranširanju. Važno je osvijestiti populaciju o važnosti izbjegavanja kontakata sa šišmišima. Povezanost većeg kontakta ljudi i šišmiša posljedica krčenja šuma i ostalih promjena u okolišu tek se treba istražiti (12). Time smo naznačili četiri segmenta epidemije ebole: javnozdravstvene intervencije, kulturološke barijere, socijalni i demografski pokazatelji zajednice, pravednost eksperimentalne upotreba lijeka. Iako bi svaki od navedenih zahtijevao daljnju analizu, činjenica je da će svaki pristup koji ima za cilj biti održiv i uspješan morati uzeti u obzir sve navedeno, te kombinirati interdisciplinarni pristup.

Zaključci i/ili preporuke

Epidemija ebole 2014. bolan je podsjetnik na zemlje „Trećeg svijeta“ koje postaju žarište pozornosti u ovakvim situacijama. Etički problemi koji su proizašli iz uporabe eksperimentalnih lijekova su imperativ za definiranje preciznih uvjeta korištenja lijekova na terenu u situacijama katastrofe pod strogim nadzorom međunarodnih organizacija. Javnozdravstvene intervencije koje ne zahtijevaju velike izdatke značajno mogu pridonijeti ograničenju epidemije, no potreban je cjeloviti pristup zajednici koji uključuje kulturološki, religijski i društveni i etički koncept u koje se zbiva katastrofa. S obzirom na nemogućnost svladavanja prepreka s kojima se nose zahvaćene države, potrebno je veće (aktivno) uključenje međunarodnih organizacija koje će ojačati zdravstveni sustav, što će posljedično zaustaviti epidemiju prije nego ona postane globalni javnozdravstveni problem. Naravno, procedura uključuje i mirovne snage jer ovakve situacije mogu dovesti i do novih nereda u državi.

Literatura

1. Punda Polić V. Filovirusi. U: Kalenić S i sur., Medicinska mikrobiologija. Medicinska Naklada, 2013, str. 436-7.

2. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>
3. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/index.html>
4. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO, 17 August 2014.
5. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/qa-experimental-treatments.html>
6. <http://www.prb.org/Publications/Datasheets/2013/2013-world-population-data-sheet.aspx>
7. Chan M. Ebola Virus Disease in West Africa — No Early End to the Outbreak. *N Engl J Med* 2014; 371:1183-1185.
8. <http://en.wikipedia.org/wiki/ZMapp>
9. <http://www.independent.co.uk/news/world/ebola-virus-liberian-doctor-receiving-experimental-new-drug-zmapp-dies-9689731.html>
10. <http://blogs.law.harvard.edu/billofhealth/tag/zmapp/>
11. Frieden TR, Damon I, Bell BP, Kenyon T, Nichol S. Ebola 2014 — New Challenges, New Global Response and Responsibility. *N Engl J Med* 2014; 371:1177-1180.
12. Frieden TR, Damon I, Bell BP, Kenyon T, Nichol S. Ebola 2014 — New Challenges, New Global Response and Responsibility. *N Engl J Med* 2014; 371:1177-1180.