

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- number and diameter histogram of alpha and gamma axons of ventral root. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977;36:853-60.
15. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988;84:275-94.
 16. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
 17. Vandervoort AA, McComas AJ. Contractile changes in opposing muscles of the human ankle joint with aging. *J Appl Physiol* 1986;61:361-7.
 18. Young A, Skelton DA. Applied physiology of strength and power in old age. *Int J Sports Med* 1994;15:149-51.
 19. Bosco C, Komi PV. Influence of aging on the mechanical behavior of leg extensor muscles. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1980;45:209-19.
 20. DIKE. Sundhed og sygelighed i Danmark 1994 – og udvikling siden 1987. Rapport fra DIKES repræsentative undersøgelse blandt voksne danskere. København: DIKE, 1995.
 21. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino et al. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand* 1990;140:41-54.
 22. Meltzer DE. Age dependence of Olympic weightlifting ability. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1053-67.
 23. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med* 2000;30:249-68.
 24. Pollock ML, Carroll JF, Graves JE et al. Injuries and adherence to walk/jog and resistance training programs in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:1194-200.
 25. Delorme TL. Restoration of muscle power by heavy-resistance exercises. *J Bone Joint Surg* 1945;27:647-67.
 26. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988;64:1038-44.
 27. Lexell J, Downham DY, Larsson Y et al. Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5:329-41.
 28. Enoka RM. Neural adaptations with chronic physical activity. *J Biomech* 1997;30:447-55.
 29. Sale DG. Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(suppl 5):S135-S145.
 30. Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve* 1999;22:831-9.
 31. Hakkinen K, Kallinen M, Izquierdo M et al. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J Appl Physiol* 1998;84:1341-9.
 32. Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE et al. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M641-M648.
 33. Welle S, Totterman S, Thornton C. Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M270-M275.
 34. Kraemer WJ, Fleck SJ, Evans WJ. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. *Exerc Sport Sci Rev* 1996;24:363-97.
 35. Jozsi AC, Campbell WW, Joseph L et al. Changes in power with resistance training in older and younger men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M591-M596.
 36. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:415-26.
 37. Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol* 1995;268:E422-E427.
 38. Fielding RA, LeBrasseur NK, Cuoco A et al. High-velocity resistance training increases skeletal muscle peak power in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:655-62.

Svær akut respiratorisk syndrom – SARS

Kåre Mølbak, Susanne Samuelsson & Anders Fomsgaard

Svær akut respiratorisk syndrom er en atypisk pneumoni forårsaget af SARS-coronavirus (SARS-CoV). Siden november 2002 er der rapporteret om 8.437 sandsynlige tilfælde fra 30 lande, dog ingen fra Danmark (Fig. 1). Den 5. juli 2003 meddelte WHO, at smittekæden var brudt i det sidste endemiske område, Taiwan (Fig. 2). Ingen sygdom er tidligere kortlagt så hurtigt som SARS. WHO's indsats og det internationale samarbejde er værd at fremhæve. Kommunikation med e-mail, publikationer på sundhedsinstitutioners og videnskabelige tidsskrifters hjemmesider samt etablerede laboratorienetværk var afgørende i den internationale vidensdeling. Trods dette var det de klassiske principper i epidemibekæmpelse, isolation og karantæne, som fik epidemien under kontrol og til sidst inddæmnet.

Årsag

At SARS-CoV er årsag til SARS er vist ved inokulation i rhesus-marekate, ved serokonversion og ved påvisning af SARS-CoV i luftvejsekreter fra patienter med SARS, men ikke fra personer uden SARS [1, 2]. Fuldgenomsekventeringer og fylogenetiske undersøgelser har vist, at SARS-CoV er forskellig fra

hidtil kendte coronavirus [3]. Dermed er dette virus et nyt og ikke et rekombineret virus. Forskere fra Kina har fundet et virus, som er meget tæt beslægtet med SARS-CoV, i vilde dyr (bl.a. desmerdyr). Disse dyr sælges på markeder i Sydchina,

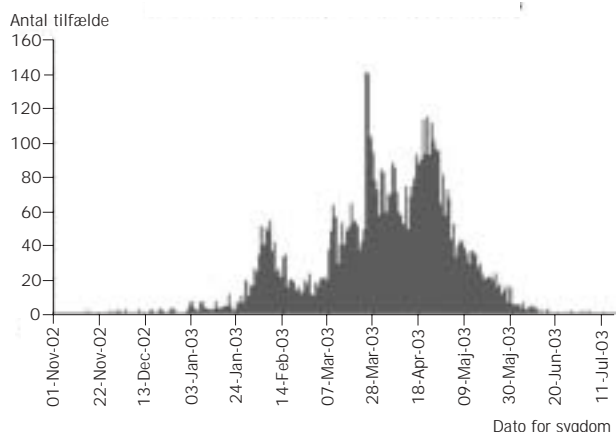


Fig. 1. Antal tilfælde af sandsynlig svær akut respiratorisk syndrom (SARS), rapporteret til WHO, fra den 1. marts 2003 til den 10. juli 2003. Denne figur omfatter ikke 2.527 tilfælde for hvem dato for symptomdebut ikke er rapporteret.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fig. 2. SARS-epidemiens forløb.

November 2002

16. Første kendte tilfælde af atypisk lungebetændelse i Guangdong, Kina.

Februar 2003

11. WHO modtager rapport fra det kinesiske sundhedsministerium om en akut lungeinfektion af ukendt ætiologi i Guangdong: 305 tilfælde og fem dødsfald.
21. En 64-årig læge, som har behandlet lungesyge patienter i Guangdong, indlogerer sig på Hotel M i Hongkong og smitter her mindst 12 andre personer.
26. En 48-årig kinesisk-amerikansk forretningsmand, som er smittet på hotel M, bliver indlagt på det franske hospital i Hanoi.
28. Dr. Carlo Urbani, ansat af WHO i Vietnam, alarmerer WHO om tilfældet af atypisk lungebetændelse i det franske hospital i Hanoi.

Marts 2003

1. En 26-årig singaporeaner, der var gæst på Hotel M i Hongkong, indlægges på et sygehus i Singapore.
4. En 26-årig Hongkong-kineser, som har besøgt en bekendt på Hotel M, indlægges på Prince of Wales Hospital i Hongkong og bliver kilden til sygehusudbruddet her.
5. Fra Hanoi bliver den kinesisk-amerikanske forretningsmand evakueret til Hongkong, hvormed han bliver kilden til udbruddet i Princess Margaret Hospital. Inden da har han smittet 17 sundhedsarbejdere i Hanoi. Samme dag dør en ældre kvinde, som også var gæst på hotel M, i Toronto's Scarborough Grace Hospital. Fem af hendes familie-medlemmer er smittet.
10. Mindst 22 sundhedsarbejdere i Hanoi er rapporteret smittet.
11. Dr. Carlo Urbani rejser til Bangkok og er syg ved ankomsten, hvorfor han bliver indlagt.
12. På grund af det stigende antal smittede i Hanoi og Hongkong udsteder WHO for første gang i over ti år en global advarsel mod en ny type alvorlig lungebetændelse.
14. Der rapporteres om spredning til flere sygehuse i Hongkong samt om tilfælde i Singapore og Canada.
15. WHO offentliggør den første case-definition af SARS. En læge fra Singapore, som har behandlet patienter med SARS, indlægges i Frankfurt, hvor han mellemlander på vej hjem fra New York.
20. Der meldes om 306 tilfælde og ti dødsfald.
22. De første rapporter om et ny virus.
24. Fra Hanoi rapporteres, at 63% af tilfældene er sundhedsarbejdere, som alle har haft kontakt med indextilfældet i det franske hospital.
26. Fra Kina rapporteres der om et kumuleret antal på 792 tilfælde, som lægges oven i WHO's statistik.
27. WHO anbefaler screening ved udrejse fra endemiske områder.
30. Fra Hongkong rapporteres der om et stort udbrud af SARS i boligblokken Amoy Garden. Senere epidemiologiske undersøgelser tyder på miljøsmitte, formentlig fra aerosoler i faldstammer med defekte vandløse.

April 2003

2. WHO udsteder for første gang i historien en advarsel mod at rejse: ikke-nødvendige rejser til Hongkong og Guangdong (Kina) frarådes. Det samlede antal smittede overstiger nu 2.000.
16. En måned efter at et enestående netværk af laboratorier er blevet etableret, kan WHO annoncere, at en ny coronavirus er årsag til SARS.
20. Efter vanskelige forhandlinger og pres fra WHO offentliggøres nye tal for SARS i Beijing: 339 tilfælde rapporteres; dermed er den officielle forekomsten i Beijing ti gange højere end tidligere rapporteret.
23. WHO fraråder ikkennødvendige rejser til Beijing og Shanxi-provinsen, Kina, samt Ontario i Canada.
28. Hanoi (Vietnam) fjernes fra WHO's liste over områder med lokal transmission; der er ikke registreret nye tilfælde i 20 dage svarende til to inkubationstider.
30. WHO fraråder ikke længere ikke-nødvendige rejser til Toronto.

Maj 2003

7. WHO offentliggør beregninger på dødelighed efter SARS. Letaliteten, som er afhængig af alder og underliggende sygdom, er beregnet til 15%.
14. Toronto fjernes fra listen over områder med lokal transmission.
23. WHO fraråder ikke længere ikkennødvendige rejser til Guangdong-provinsen i Kina samt Hongkong. Samme dag annoncerer et forskerhold fra Hongkong og Sydchina, at der er fundet et virus, som er meget tæt beslægtet med SARS-CoV i vilde dyr, der sælges på markeder i Sydchina.
26. Det viser sig, at flere tilfælde af SARS er blevet overset i Toronto, hvorfor området igen kommer på listen af områder med lokal transmission.
31. Singapore fjernes fra listen over områder med lokal transmission.

Juni 2003

23. Hongkong fjernes fra listen af områder med lokal transmission.
24. Beijing fjernes fra listen af områder med lokal transmission, og WHO opretholder ikke længere anbefalinger om at aflyse ikkennødvendige rejser.

Juli 2003

2. Toronto fjernes fra listen over områder med lokal transmission.
5. Taiwan fjernes fra listen over områder med lokal transmission, og WHO erklærer af SARS-udbruddet er inddæmmet, men opfordrer til fortsat årvågenhed. I alt er 8.437 sandsynlige tilfælde rapporteret til WHO, heraf 5.327 fra Kina, 1.755 fra Hongkong, 671 fra Taiwan, 250 fra Canada og 206 fra Singapore. Kun få sandsynlige tilfælde er rapporteret fra Europa og USA.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

hvor epidemien startede. Det er sandsynligt, at disse dyrearter udgør det naturlige reservoir.

Symptomer

Efter en inkubationstid på 2-10 dage er feber over 38° C ofte – men ikke altid – det første symptom, efterfulgt af symptomer fra de nedre luftveje i form af uproduktiv hoste og dyspnø. Symptomer fra de øvre luftveje er ikke karakteristiske. Der kan være en kortvarig bedring af symptomerne mellem prodromerne og den respiratoriske fase. Andre symptomer er kulderystelser, muskelsmerter, hovedpine, appetitløshed og diaré. Op mod en fjerdedel af patienterne kræver intensiv terapi pga. respirationsinsufficiens. WHO estimerer, at dødeligheden er under 1% for patienter <25 år, 6% for aldersgruppen 15-44 år, 16% for aldersgruppen 45-64 år, og over 50% for personer ≥65 år. Ud over alder er kronisk sygdom, herunder kronisk hepatitis B og diabetes, risikofaktorer for et alvorligt forløb.

Smitteforhold

SARS-CoV spredes som dråbeinfektion eller ved direkte eller indirekte kontakt. Udskillelse i afføring og urin kan muligvis bidrage til smitte. Smitte i inkubationsperioden er ikke sandsynligt, medens smitte i prodromalstadiet kan finde sted. Risiko for smitte er størst ved kontakt med meget syge patienter, hvilket bl.a. kan forklare den omfattende nosokomielle transmission.

Det basale reproduktive antal, R_0 , som angiver, hvor mange sekundærtinfælde en indekspatient smitter i en ubeskyttet befolkning, er bestemt til 2-4. Forsigtigt kan det dermed konkluderes, at SARS er mindre smitsom end f.eks. influenza og de fleste børnesygdomme, men smitsom nok til epidemisk spredning i et samfund, hvor der ikke er effektiv smittekontrol [4]. Desuden kan SARS, under særlige omstændigheder, smitte fra såkaldte »superspredere«. Et eksempel er udbruddet på et hotel i Hongkong, hvilket var årsag til den videre spredning til Vietnam, Singapore, Canada og Tyskland mv. [5]. Fra Singapore er der rapporteret om fem »superspredere«, som hver har været den direkte smitekilde til mellem 12 og 40 sygdomstilfælde [6]. Udbruddet i en enkelt boligblok i Hongkong er et eksempel på et punktkildeudbrud, hvor mere end 300 personer blev smittet. På et fly fra Hongkong til Beijing blev 22 personer smittet, heraf to af kabinepersonalet.

Mange tilfælde var blandt sundhedspersonale, hvilket adskiller SARS fra andre alvorlige luftvejsinfektioner. Selv mindre udbrud blandt personalet kan blive en trussel mod sundhedssystemet – hvilket er dokumenteret i Toronto, Singapore, Hongkong, Hanoi og Taipei. I Hongkong var 85 (62%) af 138 tilfælde blandt sundhedspersonale [7], og af 144 tilfælde i Toronto var 73 (51%) blandt sundhedspersonale [8]. Der er særlig risiko for smitte ved udførelse af procedurer, der omfatter luftveje: anvendelse af positivt tryk i luftvejene, inhalationsmedicin, intubering, bronkoskopi mv.

Diagnostik

Diagnosen har primært været baseret på en kombination af kliniske symptomer og relevant eksponering såsom rejse til områder med smitte eller kontakt med SARS-patienter. Fremover vil specifik virusdiagnostik få større betydning, og serologisk diagnostik vil være værdifuld til opfølgende undersøgelser. En opgørelse fra Hongkong tyder på, at WHO's kliniske casedefinition har ringe sensitivitet til præhospitalsbrug, idet kun 25 af 97 patienter, der senere viste sig at have SARS, opfyldte kriterierne ved den initiale vurdering [9]. Dette understreger behovet for hurtig, sensitiv og specifik laboratoriediagnostik.

SARS-CoV kan påvises ved molekylærbiologiske metoder (polymerasekædereaktion [PCR]), virusdyrkning og elektronmikroskopi. Antistoffer mod SARS-CoV kan påvises i serum 3-4 uger efter sygdomsstart. Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, tilbyder følgende analyser for SARS-CoV, udviklet og evalueret i samarbejde med Bernard Nocht Institutet og European Network for Diagnostics of Imported Virus Diseases [2]:

- To realtids RT/PCR (polymerase- og nukleocapsidgenet)
- Konfirmatoriske RT/PCR på andre og større genfragmenter
- Elektronmikroskopi
- Dyrkning af SARS-CoV på cellelinjer i sikkerhedsklasse 3-laboratorium

RT/PCR-analyserne er testet på klonet SARS RNA og SARS-CoV. Sensitiviteten er ca. 1.000 virus-RNA-kopier pr. ml prøvemateriale. Sputum indeholder ca. 100 mio. virus-RNA-kopier pr. ml [1], hvorfor den tekniske følsomhed skønnes tilstrækkelig.

Undersøgelse for antistoffer udføres ved immunfluorescenceteknik.

SARS-mistanke kan afkræftes, hvis anden årsag fuldt kan forklare patientens sygdomsbillede. Patienter, som er mistænkt for at have SARS, skal derfor også undersøges for andre relevante patogener. Blandt de første 12 patienter, der blev indlagt i Danmark pga. mistanke om SARS, blev der hos otte påvist andre patogener, som kunne forklare deres sygdomsbillede. En patient havde pneumokokpneumoni, en havde *Campylobacter*-infektion, en havde bakteriel cystitis, to fik påvist influenzavirus A-virus (H3N2), en parainfluenza-virus type 2, en parainfluenza-virus type 3, og en fik påvist adenovirus. Den specifikke virologiske diagnose blev stillet få timer efter prøvemodtagelse, hvilket var af stor betydning, idet patientens isolation dermed kunne ophæves.

Ved mistanke om SARS bør der indsendes luftvejssekret fra øvre og nedre luftveje. Desuden bør der indsendes blod uden tilsætning, urin og fæces. Endelig bør der fire uger efter symptomdebut indhentes en blodprøve hos alle patienter med mistænkt eller sandsynlig SARS mhp. undersøgelse for udvikling af specifikke antistoffer.

Forebyggelse

I mangel på vaccine og specifik behandling var brud af smittekæden eneste mulighed for at forebygge spredning. Dette skete ved hurtig identifikation og isolation af smittede samt kontaktopsporing og karantæne af nære kontakter. Ved hurtigt at finde patienterne blev tidsrummet, hvori disse kunne smitte andre, reduceret. I Hongkong faldt dette interval fra fem dage til tre dage over få uger, hvilket bidrog til at få epidemien under kontrol [4, 9]. Begrænsning af rejseaktivitet fra ramte områder har reduceret risikoen for international spredning. Den samlede effekt var et fald i antal personer, som blev eksponeret. Hvis det lykkes at bringe det effektive reproduktive antal <1 , dvs. at hver patient i gennemsnit smitter mindre end én ny patient, vil epidemien ebbe ud.

I Danmark blev det af Sundhedsstyrelsen anbefalet, at patienter mistænkt for SARS skulle indlægges på en infektionsmedicinsk afdeling og isoleres på en slusestue med negativt tryk. Her er personalet trænet i at håndtere smittefarlige patienter og i at beskytte sig mod kontaktsmitte og luftbåren smitte. Beskyttelsen indebærer brug af handsker, overtrækskittel, beskyttelsesbriller, hovedbeklædning, maske samt god håndhygiejne. Masken bør være med filter effektiv over for virus. De anbefalede forholdsregler yder almindeligvis tilstrækkelig beskyttelse [10]. For at tilskynde at muligt smittede omgående henvendte sig telefonisk til en læge, blev der under epidemien udleveret information ved indrejse fra endemiske områder til Danmark, og der var sat plakater op i alle danske lufthavne.

Det er embedslægerens ansvar at håndtere raske personer med mulig eksposition for SARS. Med udgangspunkt i en vejledning udarbejdet af Sundhedsstyrelsen vil denne håndtering afhænge af en konkret risikovurdering baseret på en klassifikation af indekspatienten og ekspositionens art.

Perspektiv

Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at forudse, om SARS kommer igen. SARS-CoV blev med stor sandsynlighed overført fra et zoonotisk reservoir. Hvis dette skete i forbindelse med en på en gang usandsynlig og uheldig kombination af ændringer i virus, sker dette næppe igen. Men hvis SARS-CoV, eller en tæt beslægtet virus, forekommer hos værtsdyret kan der komme nye udbrud. Andre coronavirus udviser sæsonvariation med øget transmission om vinteren, og det er endnu uvist, om det samme gør sig gældende for SARS-CoV.

Den internationale overvågning har, naturligt nok, været fokuseret på de alvorlige sygdomstilfælde. Fremtidige sero-epidemiologiske undersøgelser vil kunne belyse omfanget af milde tilfælde, herunder eksistensen af endemiske foci. Ikke mindst data fra det sydlige Kina vil muligvis kunne afklare dette. Om årsagen til, at nogle patienter optræder som »super-spredere« skyldes forhold i virus og/eller værtsfaktorer eller blot uheldige omstændigheder som sen erkendelse af diagnosen, skal også forsøges kortlagt.

SARS-epidemien har medført mange omkostninger af menneskelig og økonomisk art. Det vil tage lang tid, før der er effektive antivirale midler og vacciner mod SARS. Bl.a. derfor vil uforklarede tilfælde af alvorlig lungesygdom eller nosokomielle udbrud af febril sygdom i fremtiden kunne give anledning til fornyet opmærksomhed og endda panik. Det er derfor væsentligt både at evaluere og styrke den nationale og internationale indsats og det internationale samarbejde med henblik på at håndtere fremtidige situationer og udbrud hurtigt og effektivt.

Summary

Kåre Mølbak, Susanne Samuelsson & Anders Fomsgaard:
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).
Ugeskr Læger 2002;165: 3311-4.

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is an acute respiratory illness caused by SARS coronavirus. This virus was possibly transmitted from an animal reservoir to humans, and from February 2003, the epidemic was spread internationally by further person-to-person transmission. The SARS epidemic was managed by well-known principles of infection control, including prompt diagnosis, isolation of patients, and quarantine of contacts. The successful control of the outbreak is a remarkable international achievement, though much about SARS remains poorly understood.

Reprints: Kåre Mølbak, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling og Virologisk Afdeling
Antaget den 4. august 2003.

Litteratur

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348: 1967-76.
2. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;362: 263-70.
3. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300: 1394-9.
4. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. *Science* 2003;300:1884-5.
5. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome – Worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:241-8.
6. Severe Acute Respiratory Syndrome – Singapore, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:405-11.
7. Lee N, Hui D, Wu A et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
8. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003;361:1761-6.
9. Rainer TH, Cameron PA, Smith D et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:1354-8.
10. Seto WH, Tsang D, Yung RW et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.