

SARS

Severe acute respiratory syndrome

Jan Gerstoft & Peter Skinhøj

Fra WHO har man siden den 2. april 2003 frarådet unødvendig rejse til Hongkong og Guangdong i Sydkina. Baggrunden for dette højt usædvanlige skridt er, at der siden november 2002 var blevet konstateret 2.500 tilfælde med 100 døde af en øjensynlig ny lungeinfektion. Hovedparten af tilfældene var fra de nævnte områder. Sammenholdt med befolkningsgrundlaget på ca. 100 millioner synes hverken mortalitet eller morbiditet at være skræmmende, set i lyset af hvad der ses under f.eks. influenzaepidemier. Det, der har fremkaldt bekymring, er imidlertid en meget høj smitsomhed ved tæt kontakt i forbindelse med pleje og behandling af de syge på hospital og i familien, ligesom der er en relativt høj dødelighed og en ufuldstændig forståelse af smittevejene.

Definition af syndromet

Til brug for epidemiologisk overvågning er der udarbejdet en definition af syndromet, hvor man opererer med *sandsynlig/mulig* SARS samt *mistænkt* SARS (Boks) [1]. Definitionen er naturligvis meget lidt specifik og indeholder betydelige muligheder for ringslutninger - både hvad angår epidemiologi og det kliniske billede. Syndromdefinitionen skal kun ses som en forhåbentlig midlertidig hjælp, indtil en ætiologi er fastlagt med sikkerhed, og diagnostiske test er gjort tilgængelige.

Klinisk præsentation

Inkubationstiden har været 2-10 dage [2-5]. Første symptom er feber, der i løbet af få dage efterfølges af tør hoste og åndenød. Nogle har derudover gastrointestinale symptomer som diaré og opkastning. Snue, ondt i halsen og muskelsmerter ses hos en fjerdedel af patienterne [2-5]. Ved den første kontakt til sundhedsvæsenet har man hos næsten alle fundet infiltrater ved røntgen af thorax, og ca. halvdelen har haft nedsat arteriel ilttension. Biokemisk findes der derudover ofte ret opåfaldende forhold eventuelt med lymfopeni, let forhøjelse af transaminaserne og kreatinkinase. Omkring 15% af patienterne får respirationsinsufficiens og må have kunstig ventilation. Hos de 4%, der er døde, har årsagen oftest været respirationssvigt uden andre ledsagende organsvigt. En stor del af de døde har været ældre eller kronisk syge patienter - men der har også blandt de døde været mange unge voksne uden risi-

kofaktorer. Sygdommen ses relativt sjældent hos børn, om dette skyldes, at de sjældent bliver eksponeret, eller det er et karakteristikum ved infektionen, vides ikke.

WHO har offentliggjort følgende casedefinition, som skal være opfyldt i forbindelse med anmeldelsen:

Mistænkt tilfælde

en person, som efter den 1. februar 2003 har følgende symptomer: høj feber (> 38°C)

og

et eller flere luftvejssymptomer, såsom hoste, dyspnø og åndedrætsbesvær

og

hvor en eller flere af følgende betingelser er opfyldt:

tæt kontakt inden for ti dage før symptomdebut med en person, som har fået stillet diagnosen SARS. Tæt kontakt omfatter pleje, husstandsliggende kontakt eller direkte kontakt med luftvejssekret eller vævsvæske fra en patient.

Rejseanamnese til et område, hvor der er rapporteret om tilfælde af SARS, inden for ti dage før symptomdebut.

Lande, eller områder inden for landet, hvor der er rapporteret om lokal smitte af SARS indtil den 31. marts 2003:

Kina

- Beijing
- Guangdong-provinsen
- Shanxi-provinsen
- Hong Kong (Særlig Administrativ Region -SAR)

Taiwan

Singapore

Hanoi, Vietnam

Toronto, Canada

Listen opdateres dagligt af WHO.

Se deres hjemmeside på <http://www.who.int/en/>

Sandsynligt/muligt tilfælde

Et mistænkt tilfælde med røntgenforandringer, der er forenelige med lungebetændelse eller *respiratory distress syndrome*

eller

en person med en uforklaret luftvejssygdom, som har medført død og med et obduktionsfund, som viser *respiratory distress syndrome* af ukendt årsag.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Epidemiologi

SARS debuterede i november i Guangdong. Siden blev syndromet konstateret i Hongkong, hvortil det formentlig er kommet via en kinesisk læge, der boede på hotel. Ti gæster, der boede på samme hoteletage på samme tid, har fået SARS (Fig. 1) og har bredt smitten rundt til, hvad der siden skulle blive de største satellitfoci - Singapore, Canada og Vietnam, hvor der alle steder er fundet 50-150 tilfælde [6]. Selv om sygdomsdefinitionen fejlagtigt kan facilitere fremkomst af smittekæder, er den beskrevne smittekæde meget overbevisende, og der findes flere lignende - ofte med tertiære tilfælde. De smittede er helt overvejende familiemedlemmer og hospitalspersonale. Imidlertid er der i Hongkong også observeret smitte i store boligkomplekser; denne smitte synes ikke at være relateret til tæt kontakt, men muligvis til ventilations- eller kloaksystemer. De kinesiske myndigheder har været meget tilbageholdende med at give oplysninger om epidemien på fastlandet. Antallet af smittede skal nok tælles i tusinder. De nærmere omstændigheder omkring smittespredningen på fastlandet er først nu ved at blive kortlagt, men en WHO-undersøgelse tyder på, at sygdomsforløbet har været knap så alvorligt i Guangdong.

Da de canadiske forhold nok er dem, der bedst ligner de danske, skal den canadiske epidemi præsenteres nærmere. Der er registreret fire smittegenerationer. Indekstilfældet kom fra hotellet i Hongkong, tre familiemedlemmer blev smittet, siden blev 71 sundhedsansatte og medpatienter smittet, og i 14 tilfælde er deres familiemedlemmer igen blevet smittet (Fig. 2) [7]. I Canada har man ligesom i en række andre vestlige lande desuden haft isolerede, importerede tilfælde, der er fundet efter at problemstillingen var blevet erkendt, disse tilfælde har ikke smittet videre. Det skal bemærkes, at der for nuværende er 3.500 personer i hjemmeisolation helt primært omkring Toronto, hvor hele den canadiske epidemi er forlø-

bet, og flere skoler og hospitaler er lukket. Epidemierne i Singapore og Vietnam minder om den canadiske og er næsten lige så velkarakteriserede; men her er graden af fortsat smitte lidt mere usikker.

De epidemiologiske oplysninger tyder på, at smitten primært sker fra symptomatiske patienter. Der vides ikke noget med sikkerhed om smitte i inkubations- eller rekonvalescensfasen; men en sådan synes ikke at være registreret. Smitte kræver som hovedregel tæt kontakt og menes at foregå via dråber og sekreter. Der er ikke med sikkerhed blevet observeret aerosol smitte, og hotelpersonalet på hotellet i Hongkong er ikke blevet smittet. Ved flyrejser, som mange af SARS-patienterne har gennemført i den symptomatiske fase, er der kun mistanke om smitte i enkelte tilfælde og kun til passagerer, der sad på tilstødende sæder. Fækal-oral smitte kan potentielt betyde noget, og indirekte smitte via forurenede objekter er også en mulighed.

Ætiologi

I en lang række laboratorier har man ikke været i stand til at identificere traditionelle luftvejspatogener fra patienterne, og den globale distribution og sekundærtildene udelukker toksisk ætiologi.

Hos den overvejende del af de undersøgte patienter - fra mange geografiske lokaliteter - er der fundet et nyt coronavirus [2, 8, 9]. Det er af en række laboratorier fundet ved dyrkning, polymerasekædereaktion (PCR) og elektronmikroskopi. Serokonversion over for dette virus synes at være regelen hos de SARS-tilfælde, der er undersøgt. Der går dog ofte uger, inden det serologiske respons kan måles, og selv om teknikkerne utvivlsomt kan optimeres, kan de næppe bruges i klinikken i den initiale fase. PCR blev fundet positiv i respirationsvejsekret hos 14 ud af 19 tilfælde i en undersøgelse og hos 10 ud af 20 tilfælde i en anden undersøgelse [2, 8], hvilket

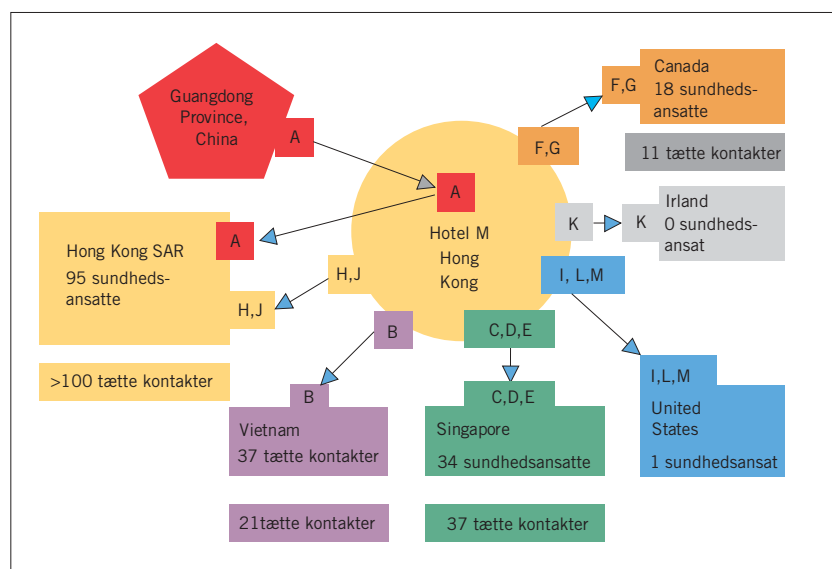
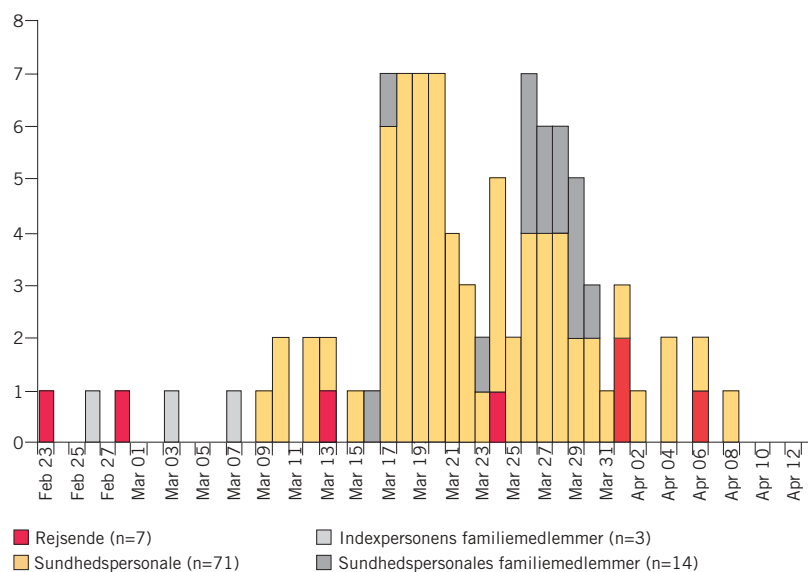


Fig. 1. Smittekæde mellem hotelgæster på Hotel Metropole, Hong Kong 2003 [6].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fig. 2. Antal af mulige/sandsynlige SARS-patienter i Canada, opdelt efter dato for symptomstart og ekspositionstype i perioden fra den 23. marts 2003 til den 13. april 2003 [7].



må siges at give håb for en diagnostisk test. Resultatet af prøver af afføring var positiv hos 10 ud af 18 [2].

Coronavirus er en hyppig årsag til forkølelse, men det kan under specielle omstændigheder som *crowding* blive mere patogen. Der findes mange coronavirus, der giver anledning til sygdom hos dyr. Det nye SARS-coronavirus, der - få uger efter det blev fundet - er sekventeret, er ikke identisk eller tæt beslægtet med nogle af de kendte. Det er værd at bemærke, at coronavirus kan udskilles fækalt, at de kan være følsomme for ribavirin, og at der findes veterinære vacciner.

Alt tyder på, at der er tale om det ætiologiske agens. Det har ikke været muligt at finde virus i matchede kontrolpatienter, og raske donorer er serologisk fundet negative. I flere laboratorier detekterede man initialt metapneumovirus i ekspektorat fra SARS-patienter; men virus forekommer relativt hyppigt hos patienter med anden sygdom, og fundet har ikke kunnet reproducere generelt. Muligheden for at der var tale om en dobbeltinfektion med de to ovennævnte virus, har været omtalt, men smittekæderne taler imod dette. Derimod er det ikke usandsynligt at koinfektion kan have betydning for evnen til at smitte - det kendes fra en række andre luftvejspatogener.

Det kan forventes, at identifikationen af et ætiologisk agens hurtigt vil resultere i diagnostiske test, der vil medvirke til endelig afklaring af smitteveje, tilvejebringe oplysninger om eventuel asymptomatisk smitte og klarlægge fraktionen af eksponerede, der bliver smittede.

Patienthåndtering

Sundhedsstyrelsen har besluttet, at alle patienter, der er mistænkt for SARS, skal vurderes på en infektionsmedicinsk afdeling. I udredningsfasen skal patient og sundhedspersonale anvende beskyttelsesmaske (f.eks. af typen 3M-1873V), lige-

som der skal anvendes beskyttelsesbriller, overtrækskittel og handsker. Patienten bør isoleres på en slusestue. Påvisning af lungeinfiltrat ved røntgenundersøgelse er på nuværende tidspunkt i epidemien en central diagnostisk procedure. Kun hvis der påvises infiltrater, bliver patienten kategoriseret som *sandsynlig/mulig* SARS-smittet, på den anden side er det klart, at der ikke behøver at være radiologiske forandringer i det tidlige febrile stadium.

Der er ingen specifik behandling med dokumenteret effekt. Ukontrollerede observationer fra flere afdelinger kunne imidlertid tyde på en effekt af ribavirin givet intravenøst eller peroralt og måske også af glukokortikosteroid. Det er uafklaret, om der er effekt af rekonvalescent sera.

Kommentar

Der er ikke tvivl om, at der foreligger en meget alvorlig epidemisituation, der med meget stor sandsynlighed er fremkaldt af et nyt coronavirus, hvis oprindelse på skrivende tidspunkt er ukendt; men oprindelse fra dyr synes at være sandsynlig. Det er en formidabel bedrift, at det nye agens er blevet identificeret allerede et par måneder efter, at syndromet første gang blev beskrevet. Identifikationen vil medføre tilgængelighed af diagnostiske test, som PCR- eller antigenundersøgelse, der forhåbentlig kan vejlede klinikere, og serologiske test, der indtil videre ser ud til at være til størst hjælp for epidemiologer. De diagnostiske test vil forhåbentlig overflødiggøre den meget uspecifikke casedefinition. Oftest vil identifikation af et nyt ætiologisk agens afsløre, at kun en mindre del af de smittede bliver syge, men det er naturligvis ikke altid tilfældet (som eksempel kan nævnes hiv). Selvom det er alvorligt med den øjensynligt meget store sygelighed blandt de smittede, kunne dette forhold antyde, at der ikke totalt set er så mange smittede, et forhold som, sammenholdt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med at det hidtil kun synes at være symptomatiske patienter, der smitter, på længere sigt kan hjælpe med at inddæmme epidemien. I den henseende er det dog bekymrende med de meget ukarakteristiske debutsymptomer ved SARS.

Informationsteknologien har været en væsentlig medvirkende faktor til den hurtige beskrivelse af epidemien, dagligt har der været opdateringer vedrørende antal tilfælde, kliniske manifestationer, mulige smitteveje, laboratoriefund etc. Forsøg på at begrænse oplysningerne til befolkningen vedrørende SARS har øjensynlig kun medført yderligere angst – med rygteepidemier til følge [10]. På den anden side har mediedækningen været voldsom og til tider ude af proportioner, hvilket også har medført unødigt angst med utallige helt irrelevante henvendelser til følge. Saglig velovervejede information til befolkningen, pårørende til smittede og personale må have en høj prioritet.

Det er endnu for tidligt at spå om epidemiens fremtid, men i den korte tid, vi har kendt den, har den udvist et stort potentiale for at viderebringe smitten. Erfaringerne fra Canada antyder, at epidemien kan kontrolleres om end med meget store omkostninger; men at kontrollere situationen i det tæt befolkede Sydøstasien kan vise sig at være en særdeles vanskelig opgave. Det er endnu for tidligt at sige, om sygdommen vil blive endemisk – eller om den forsvinder igen, som f.eks. fugleinfluenza gjorde. Bliver den endemisk bare i nogle dele af verden, kan det på grund af den uspecifikke symptomatologi og det store spredningspotentiale have radikale implikationer for vores fremtidige håndtering af luftvejsinfektioner.

Summary

Jan Gerstoft & Peter Skinhøj:

SARS (severe acute respiratory syndrome)

Ugeskr Læger 2003;165:1967-70.

Since November 2002 an epidemic of a new severe respiratory infection has taken place primarily in South-East Asia. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is assumed caused by a recently identified corona virus, which seems to be a new pathogen in the human population. The infection is assumed transferred primarily with droplets and is highly contagious within healthcare settings and families. Respiratory and barrier precautions are necessary to contain the virus, as it is contact tracing.

Reprints: Jan Gerstoft, Epidemiklinikken, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 22. april 2003.

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken.

Litteratur

1. Global surveillance for severe acute respiratory syndrome. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003;78:100-6.
2. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM et al. Coronavirus as a possible cause of

severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361, www.thelancet.com (early online publication).

3. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, <http://content.nejm.org> (epub ahead of print).
4. Poutanen SM, Low DE, Henry B et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, <http://content.nejm.org> (epub ahead of print).
5. Lee N, Hui D, Wu A et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, <http://content.nejm.org> (epub ahead of print).
6. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome – worldwide. *Morb Mortal wkly Rep* 2003, 52.
7. Summary of severe acute respiratory syndrome (SARS) cases: Canada and international. *Health Canada* 2003, http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/sars-sras/eu-ae/sars20030413_e.html/ april 2003.
8. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003, <http://content.nejm.org> (epub ahead of print).
9. 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, <http://content.nejm.org> (epub ahead of print).
10. Rosling L, Rosling M. Pneumonia Causes Panic in Guangdong Province. *BMJ* 2003;326:416.