

Einmal SARS – das war's? – Rückblick und Risiko im Jahr danach

Hans H. Hirsch

Einmal SARS ...

Im Zeitalter der Langstreckenflüge, die Personen innerhalb kurzer Zeit von einem Teil des globalen Dorfs in den anderen versetzen, warnen Experten schon lange vor den Risiken einer neuen Grippepandemie. Diese Warnung wurde unter völlig anderen Vorzeichen im März 2003 Realität, als die Weltgesundheitsorganisation WHO einen globalen Alarm wegen SARS («severe acute respiratory syndrome») aussprach [1]. Durch GOARN («Global Outbreak Alert and Response Network») der WHO [2] konnte ein Netzwerk von weltweit über 120 Institutionen dazu beitragen, dass in wenigen, aber langen Wochen die epidemische Ausbreitung kontrolliert und ein neuer Infektionserreger identifiziert werden konnte. Nach vier Monaten war die menschliche Transmissionskette unterbrochen und der Alarmzustand wurde durch die WHO aufgehoben. Die Fakten und Emotionen dieses «outbreak» sind durch intensive Medienberichte übermittelt worden. In der Schweiz fanden sich gemäss Faldefinition sieben Verdachtsfälle, von denen aber keiner virologisch bestätigt wurde. Dies ist um so bemerkenswerter, als gerade zu dieser Zeit in Basel und Zürich im Rahmen einer Messe mit internationaler Beteiligung 50–100 000 Besucher, inklusive aus China, erwartet wurden, was eine erhebliche Herausforderung darstellte.

SARS ist definiert als eine potentiell lebensgefährliche atypische Pneumonie, die durch Infektion mit dem bis dahin unbekanntem SARS-assoziierten Coronavirus (SARS-CoV) hervorgerufen wird. Bekannte humane Coronaviren verursachen etwa ein Drittel der banalen respiratorischen Infekte und bedürfen selten einer diagnostischen Abklärung oder gar Therapie. Sie sind mit einer Lipiddoppelmembran umhüllt, worin sich das Nukleokapsid von ca. 100 nm Durchmesser befindet, welches das (+)-strang-RNA Genom von ca. 30 000 Nukleotiden enthält [3–5]. Die Epidemie mit dem neuen SARS-CoV begann im November 2002 in der chinesischen Provinz Guandong und wurde initial einem nicht identifizierten Influenzavirus zugeordnet. Am 10. Februar 2003 erhielt die WHO eine Mitteilung über 100 Todesfälle in Guangzhou. Nach Auftreten von sekundären Fällen in Hongkong und Hanoi, Vietnam, wurde am 12. März 2003 eine erste weltweite Warnung («global alert») der WHO ausgesprochen. Eine zweite Warnung folgte am

15. März 2003, nachdem weitere Fälle in Hongkong, Singapur, Hanoi und Toronto (Kanada) aufgetreten waren. Es dauerte vier Monate, bis die Epidemie mittels infektions-epidemiologischen Massnahmen eingedämmt, ein neuer Erreger identifiziert und neue diagnostische Tests etabliert, und die Welt in einen scheinbaren Normalzustand entlassen werden konnte. Auf der dunklen Seite der Bilanz finden sich – neben erheblichen wirtschaftlichen Einbussen in Milliardenhöhe – mehr als 8000 Fälle von SARS mit einer Mortalität von >10%. Ein wesentlicher Anteil der Betroffenen war Medizinalpersonal, was regional unterschiedlich 20% bis 60% der Fälle ausmachte. Zentrales Bindeglied zwischen den Fällen in Guandong und den späteren Epizentren ist ein direkter bzw. indirekter Kontakt mit einem an SARS erkrankten Arzt, der im Zimmer «9–11» des Hotel «M» in Hongkong logierte und sich in der Lobby des Hotels übergeben musste.

... und das war's?

Der Ursprung von SARS-CoV ist unklar. Man geht von einer Zoonose mit Transmission von in Guandong einheimischen Tieren auf den Menschen aus. Verdächtig werden sogenannte Civet-Katzen, obwohl z.T. Unterschiede in der molekular-virologischen Signatur bestehen, die jedoch als Adaptation an den menschlichen Wirt gedeutet werden könnten. Seit Januar 2004 ist der Import von toten oder lebendigen Civet-Katzen in die USA durch das Department of Health and Human Services untersagt. Experimentell können eine Vielzahl von Tieren wie Makakken, Frettchen, Katzen, Schweine und Hühner infiziert werden, sind aber bisher nicht als natürliches Reservoir identifiziert worden. Serologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass SARS-CoV bereits vor 2002 in der Bevölkerung Hongkongs zirkuliert haben könnte. Kreuzreaktionen mit bekannten Coronaviren müssen jedoch ausgeschlossen werden. Seit der Aufhebung des Alarmzustandes im Juli 2003 wurden vereinzelte Fälle einer Transmission durch Tiere, Labor oder kontaminierter Umwelt zugeordnet. Keiner dieser Fälle war bisher tödlich. Aktuell wurde über einen bestätigten Fall und zwei Verdachtsfälle berichtet. SARS 2004 könnte also aus einer von drei Quellen stammen: von Tieren, von einem bisher nicht bekannten menschlichen Infektionsherd oder von einem Laborunfall. Von Rei-

sen in die Provinz Guandong wird zwar nicht offiziell abgeraten, aber Besuche auf Tiermärkten sollten eher vermieden werden ...

Risiko und Vorkehrungen

Untersuchungen der epidemischen Situation von SARS 2003 weisen auf die Übertragung durch respiratorische Tröpfchen innerhalb von zwei Metern und entsprechend kontaminierte Oberflächen hin. Im Unterschied zu den bereits bekannten humanen Coronaviren scheint die Infektiosität von SARS-CoV länger, d.h. bis zu drei Tage, erhalten zu bleiben. Somit hat die Desinfektion von Oberflächen einen hohen Stellenwert. Als wichtigster Mechanismus der Transmission wird die Inokulation der Schleimhäute vermutet, die auch über Hände, von Gesichtspartien oder indirekt über Essbesteck oder medizinische Instrumente stattfinden kann. Entsprechend wird das Übertragungsrisiko durch sogenannte «enge Kontakte» definiert (gemeinsame Mahlzeiten, Geschirr, Wohnung, Spitalzimmer, Transport wie Taxi während der symptomatischen Phase). Der Nachweis von SARS-CoV im Stuhl legt die Möglichkeit von Schmierinfektionen nahe, scheint aber nicht im Vordergrund zu stehen. Aerosole spielen wahrscheinlich nur im Zusammenhang mit bestimmten Tätigkeiten eine Rolle – wie Bronchoskopie und mechanische Ventilation im Rahmen der medizinischen Versorgung im Spital. Obwohl epidemiologische Untersuchungen in der Mehrzahl der Fälle den Kontakt bzw. Transmissionsweg eruieren konnten, finden sich einzelne Fälle, wo dies nicht möglich war. Hier werden zum Teil kontaminierte Oberflächen postuliert, aber auch das epidemische Potential sowie die Grenzen des «contact tracings» aufgezeigt.

Die Kontagiosität wird während der zwei- bis siebentägigen Inkubationszeit (95. Perzentile: 10 Tage) als tief angesehen und erreicht ein Maximum in der zweiten Woche der symptomatischen Phase. Die initialen Symptome sind allgemein die eines respiratorischen Infekts mit Fieber, Husten und Malaise. Die höchsten Virustiter finden sich in den respiratorischen Sekreten, insbesondere im Sputum [5]. Zu diesem Zeitpunkt suchen die Patienten meist medizinische Einrichtungen auf, was mit der höheren Transmissions- und Anfallsrate im Spital gegenüber Haushaltskontakten korreliert. SARS-CoV lässt sich im Stuhl und Urin bis zur dritten Woche nach Erkrankungsbeginn nachweisen, wird aber allgemein als weniger kontagiös angesehen. Aus Vorsicht empfiehlt man eine Isolation bis zur klinischen Besserung, dann noch sieben Tage Quarantäne zu Hause. Ältere Personen, insbesondere über 55 Jahre, zeigten aus bisher unbekanntem, wahrscheinlich immunologischen Gründen eine erhöhte Morbidität und Mortalität

und waren eher ansteckend. Jedoch scheinen auch andere Faktoren, die noch nicht identifiziert wurden, eine Rolle für «superspreading» spielen zu können.

Spezifische antivirale Medikamente sind (noch) nicht verfügbar. In vitro und in Tiermodellen lässt sich eine Wirkung von Interferon zeigen, wenn es vor bzw. während der Inkubationszeit gegeben wird. Wegen der starken inflammatorischen ARDS-artigen Komponente wurden Steroide bei intubierten Patienten eingesetzt. Neutralisierende Antikörper können nach SARS nachgewiesen werden und lassen erste Schritte in Richtung Impfstoffentwicklung aussichtsreich erscheinen. Die neuen diagnostischen Möglichkeiten beinhalten Genomnachweise mittels RT-PCR, Antikörpernachweis und die Virusisolierung auf Standardzellkulturen. Letzteres unterscheidet SARS-CoV von anderen menschlichen Coronaviren und war wesentlich für die rasche Identifizierung und Charakterisierung des Erregers [4, 5].

Trotz des neuen diagnostischen Arsenal bestehen Limitationen. Problematisch sind serologische Kreuzreaktionen durch frühere oder gleichzeitige Infektionen mit menschlichen Coronavirusstämmen sowie falsch positive bzw. falsch negative Resultate in der PCR-Diagnostik. Diese Einschränkungen sind bedeutsam bei niedriger Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit, insbesondere wenn keine epidemische Situation vorliegt und/oder wenn gleichzeitig andere respiratorische Viren zirkulieren wie Influenzaviren oder RSV (respiratorisches Synzytial-Virus). In der individuellen Situation wird die maximale Sensitivität der Diagnostik der RT-PCR erst in der klinisch symptomatischen Phase erreicht. Damit kann während der Inkubationszeit von Infizierten und zu Beginn der unspezifischen respiratorischen Symptomatik *kein* sicherer Ausschluss von SARS erreicht werden. Die Empfehlungen zur Labordiagnostik des WHO-SARS-Labornetzwerks sehen vor, dass die Indikationen zur SARS-Diagnostik in Zeiten niedrigen Risikos gezielt bei Individuen bzw. Gruppen mit hohem klinischem bzw. epidemiologischem Verdacht gestellt werden [6]. Die Probenentnahme ist durch ausgebildetes Medizinpersonal unter adäquaten Schutzmassnahmen zu entnehmen und beinhaltet im Minimum Material aus dem Respirationstrakt während der ersten Woche der Erkrankung sowie Plasma/Serum für Virusnachweis und Ausgangsserologie. Um Laborkontaminationen zu vermeiden, sollten klinische Proben bereits bei der Entnahme dreifach aliquotiert werden. Ein Aliquot sollte vom lokalen Diagnostiklabor untersucht werden, das zweite sollte ungeöffnet dem nationalen Referenzlabor zugestellt werden, während das dritte nur zur Bestätigung von einem WHO-SARS-Referenzlabor geöffnet und untersucht werden sollte, falls nötig. Mit dieser Drei-Phasen-Strategie hofft man, Qualität

und Transparenz sichern zu können. In der Schweiz wird bei V.a. SARS ein direkter Versand an das Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, St. Gallen, bzw. Laboratoire Central de Virologie, Genf, empfohlen, so dass nur ein Duplikat mit respiratorischem Material notwendig ist. Darüber hinaus sollte ein Mittelstrahlurin und ein Akutphasen- sowie ein Rekonvaleszenzserum (nach drei Wochen) entnommen werden. Es ist somit klar, dass eine der wichtigsten Massnahmen, die zur Eindämmung von SARS 2003 beitrug, auch im Jahr 2004 zur Anwendung kommen muss: klinisch-epidemiologische Falldefinition, Isolierung und Umgebungsabklärung («contact tracing»). Die Sensitivität und Spezifität der Falldefinition wird aber auch beeinflusst vom Vorhandensein einer epidemischen Situation, also vom Wiederauftreten einer menschlichen Transmissionskette. Als möglicher Indikator für SARS ohne (geographische) Zuordnung bezüglich möglicher Kontakte oder in einer nicht epidemischen Situation wurde vorgeschlagen, das vermehrte Auftreten von atypischen Pneumonien bei Medizinalpersonal als Indikator zu verwenden. In den Empfehlungen des Bundesamts für Gesundheit vom 27. Februar 2004 zur Verhinderung von SARS im Rahmen von Veranstaltungen mit internationaler Beteiligung [7] wird festgehalten, dass die Einschleppung von SARS ein Risiko darstellt, das sich nicht völlig ausschliessen lässt. Ausgehend von einem Primärfall soll ein lokaler SARS-«outbreak» verhindert werden. Personen aus Regionen mit SARS-Übertragungsherden werden gemäss Risiko wie folgt eingeteilt:

- *Ohne* Symptome, *ohne* Kontakt in letzten 10 Tagen: keine Massnahmen, aber bei Symptomen Arzt kontaktieren.
- *Ohne* Symptome, *mit* engem Kontakt in letzten 10 Tagen: Herkunftsland nicht verlassen; bei erfolgter Einreise, Selbstkontrolle der Körpertemperatur zweimal täglich, bei Symptomen Arzt kontaktieren; Kontakte mit Übertragungsrisiko zu anderen Personen vermeiden.
- *Mit* Symptomen (Fieber >38 °C, trockener Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden) innerhalb 10 Tage nach Einreise: den Raum nicht verlassen und Arzt kontaktieren.

Literatur

- 1 Outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:226–8.
- 2 <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/> 2004.
- 3 Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1319–25.
- 4 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003;348:1953–66.

Ziele und Massnahmen sind:

- Teilnahme von erkrankten Personen verhindern durch Information, Fragebögen und ggf. medizinische Untersuchung.
- Erkrankungen frühzeitig erkennen durch Symptomaufklärung, lokale Fiebermessung, ggf. medizinische Untersuchung und Isolierung.
- Kontakte von SARS-Verdachtsfällen eruieren in Absprache mit Kantonsarzt (Kontaktpersonen, Veranstalter).
- Kontakte verhindern durch Isolierung und Schutz des Medizinalpersonals.

Die Massnahmen, mit denen einer nosokomialen Transmission von SARS-CoV in der Schweiz begegnet werden soll, wurde kürzlich exzellent zusammengefasst [8] und berücksichtigt, die Aspekte der respiratorischen Isolation (Unterdruckzimmer, Einzelzimmer mit Nasszelle, FFP2- bzw. N95-Maske oder höher, Masken-Fit-testing), Kontaktisolation (desinfizierbare Schutzkleidung mit Brille, Haube, Einwegüberschürze, Schuhe, Händedesinfektion), Aspekte bezüglich Schulung, Überwachung und Begrenzung von Besuchern und Personal, Laboruntersuchungen (Transport, Verarbeitung) und Material (Flächendesinfektion, Autoklavieren von Einwegwäsche bzw. Abfall) [8].

Fazit

Auch im Jahr danach sollte SARS in der Differentialdiagnose der respiratorischen Erkrankungen berücksichtigt werden, insbesondere bei Personen mit entsprechender Kontakt- bzw. Reiseanamnese. Frühzeitige Erfassung, Isolierung von Verdachtsfällen sowie Rückverfolgung von Kontaktpersonen bleiben Schlüsselemente der Prävention und Kontrolle, auch in augenscheinlich nicht epidemischer Zeit. Es wird sich zeigen, ob diejenigen Experten recht behalten werden mit ihrer Einschätzung, dass zukünftig zwar Fälle von SARS auftreten werden, aber eine Epidemie wie SARS 2003 durch Wachsamkeit und Vorbereitung unwahrscheinlich ist. Dieses Credo könnte rasch durch politische und wirtschaftliche Instabilität in Frage gestellt werden.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Hans Hirsch
Abt. Infektiologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Abteilung Molekulare Diagnostik
Institut für Medizinische
Mikrobiologie
Petersplatz 10
CH-4003 Basel
hans.hirsch@unibas.ch

- 5 Drost 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.
- 6 <http://www.who.int/csr/sars/resources/en/SARSReference-Lab1> 2004.
- 7 <http://www.bag.admin.ch/infekt/d/sars.htm> 2004.
- 8 Zanetti G, Mühlemann K. Nosokomiale Übertragung des Severe Acute respiratory Syndrome (SARS): Was haben wir gelernt? Swiss Noso 2004;10:9–11.