

Karl Ekdahl, docent, överläkare, bitr statsepidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

SARS – två månader senare

Närmaste tidens utveckling i Kina avgör sannolikt hur världen drabbas

■ I skrivande stund har det gått nästan två månader sedan världen blev varse den senaste i en lång rad av nya infektionssjukdomar (emerging diseases). Under den mycket korta tid vi känt till sjukdomen SARS (svår akut respiratorisk sjukdom) har oerhört mycket hänt – på alla fronter. Ett helt nytt smittämne, SARS-coronavirus (SARS-CoV), har identifierats, och på rekordtid har hela virusgenomet sekvenserats [1], sjukdomsbilden har beskrivits i detaljerade rapporter från Hongkong och Toronto [2-4], ett globalt övervakningsnätverk med daglig fallrapportering har initierats, sträckande sig ut i de mest avlägsna delarna av Kinas fattiga landsbygd [5], och slutligen har rader av internationella och nationella smittskyddsåtgärder vidtagits för att begränsa den fortsatta spridningen av denna det 21:a århundradets första riktiga farsot.

Smittämnet

Under de första veckorna av den nya epidemin var det helt oklart vilket smittämne som orsakade den nya sjukdomen. Redan i de ursprungliga rapporterna från Guangdong i februari stod det klart att det inte rörde sig om den fågelinfluensa (H5N1) som givit upphov till utbrott bland fåglar och enstaka fall hos människa under vintern i Guangdong och Hongkong [6]. Ganska snabbt kunde man också avfärda kinesiska teorier om Chlamydia pneumoniae som etiologiskt agens. I stället föll de första starka misstankarna på metapneumovirus, ett relativt nyupptäckt paramyxovirus som tidigare funnits ge upphov till luftvägssjukdom hos barn. Detta var dock ett stickspår, och en tidigare okänd medlem inom familjen coronavirus blev snart det mest sannolika smittämnet. Redan den 10 april kunde man i nätupplagan av New England Journal of Medicine [7] läsa om resultaten av omfattande försök inom WHO:s laboratorienätverk på provmaterial från SARS-patienter i sju olika länder.

Efter att ha letat mycket brett efter olika agens, såväl bakterier som virus, med en lång rad av både nya genetiska och mer traditionella mikrobiologiska tekniker, kunde man i de olika proven identifiera ett tidigare helt okänt coronavirus. Den första stammen av SARS-CoV fick ta namn efter dr Carlo Urbani, den WHO-läkare i Hanoi som först slog larm om den nya sjukdomen och som själv blev ett av sjukdomens första offer utanför Kina (the Urbani strain). Ytterligare arbete inom WHO-nätverket har också visat att det är SARS-CoV, och detta virus ensamt, som orsakar SARS.

Sekvensdata från det 29,7 kilobaspar stora genomet har vi-

SAMMANFATTAT

Två månader sedan SARS fick en internationell spridning har cirka 7 500 sannolika fall av sjukdomen rapporterats till WHO från 31 länder. Kina har haft flest, drygt 5 000 fall, följt av Hongkong med strax under 1 700 fall.

Utvecklingen i Kina den kommande månaden är sannolikt nyckeln till hur SARS kommer att drabba världen. Spridningen i Peking mattas möjligen nu, men med rapporterade fall från minst 21 av Kinas 31 provinser håller myndigheterna på att tappa kontrollen över situationen i den fattiga landsbygden.

Dödligheten i SARS har efter hand justerats upp i takt med att patienter som legat en längre tid i respirator hunnit avlida. Enligt en studie från Hongkong är dödligheten uttalat åldersberoende: 6,8 procent bland patienter under 60 år och 55 procent bland patienter över 60 år.

Den 1 maj blev SARS genom regeringsförordning klassad som samhällsfarlig sjukdom i Sverige enligt Smittskyddslagen.

sat att det på avgörande punkter skiljer sig från de tre tidigare kända coronavirusgrupperna, av vilka två hos människa normalt ger upphov till banala övre luftvägsinfektioner. Skillnaderna är dock inte större än de inbördes skillnaderna mellan de tidigare grupperna, och viruset torde därför kunna bli den första medlemmen i en ny coronavirusgrupp IV.

SARS-CoV utsöndras i luftvägssekret, urin och feces, och personer med nedsatt immunförsvar kan utsöndra stora mängder virus. I rumstemperatur överlever virus ett dygn i urin, två dygn i normal avföring och upp till fyra dygn i diarré (som har högre pH). Viruset, som är höljeförsett, är dock känsligt för uttorkning och solljus och överlever inte långa stunder i torra miljöer. En rad vanliga desinfektionsmedel är mycket effektiva mot viruset.

Diagnostik av SARS-CoV med elektronmikroskopi och

PCR finns sedan flera veckor tillgänglig på Smittskyddsinstitutet (SMI), och flera landsting börjar också sätta upp egen PCR-diagnostik. Det är dock fortfarande oklart exakt vilken sensitivitet och specificitet dessa test har.

Smittvägar och smittsamhet

Idag vet vi också en hel del om smittvägarna för SARS. Tidig rädsla för luftburen smitta har visat sig obefogad. Sjukdomen kan överföras vid tät kontakt mellan virusutsöndrande sjuk person och människor i dennes omgivning. De som hittills insjuknat har i mycket stor utsträckning varit sjukhuspersonal som vårdat SARS-patienter eller familjekontakter till sjukdomsfall. De flesta personer som smittats inom sjukvården har inte haft adekvat skyddsutrustning.

I epidemins början kunde man oftast spåra sjukdom hos nya fall till kontakter med redan kända SARS-patienter. Detta talar starkt emot att asymtomatiska, men smittsamma, personer sprider sjukdomen i samhället, och den okontrollerade spridning man nu ser runt om i Kina är snarare ett resultat av senfärdighet i att få till stånd en effektiv smittspårning och att sätta in adekvata motåtgärder. Det förefaller inte heller som om smittsamhet före symtomdebut har givit upphov till en smittspridning.

Detta mönster kan i undantagsfall brytas. En kombination av massiv virusutsöndring (hos personer med underliggande sjukdomar) och i övrigt maximalt ogynnsamma omständigheter har medfört att enstaka personer, »super-spreaders«, kunnat ge upphov till utbrott av varierande storlek. Mest kända är två sådana utbrott i Hongkong: på Hotel Metropole och i Amoy Gardens [8]. I Hotel Metropole-utbrottet smittade en 64-årig kinesisk läkare från Guangdong 12 personer och gav indirekt upphov till utbrott i Hanoi, Toronto, Singapore, flera sjukhusutbrott i Hongkong samt enstaka fall i USA och Thailand [6, 9]. De exakta smittvägarna i detta utbrott har inte kunnat klarläggas.

I Amoy Gardens-utbrottet insjuknade mer än 320 personer i ett stort bostadskomplex. Utbrottet antas ha startat i Byggnad E, som vid två tillfällen i mitten av mars besöktes av en 33-årig njursjuk man som senare diagnostiserades med SARS. Utmärkande för detta utbrott var att fallen var koncentrerade i vertikalt ovanför varandra belägna lägenheter i den 33 våningar höga byggnaden. Primärfallet hade diarré som ett av sina debutsymtom, och den efterföljande utredningen har givit vid handen att smittan sannolikt spridits via avloppssystemet, där en kombination av små badrum med fläktar som givit upphov till undertryck, uttorkade vattenlås i golvbrunnarna och en spricka i ett ventilationsrör orsakat luftströmmar och aerosolbildning från avloppsstammen rakt in i badrummen. Cirka två tredjedelar av patienterna i Amoy Gardens-klustret hade diarré.

Ytterligare ett beskrivet exempel på en sådan »super-spreader« är en 72-årig pekingbo som i samband med en inrikes flygresa i mitten av mars antas ha smittat minst 17 personer, vilka senare förde smittan vidare, bland annat till den finländske ILO-delegat som dog i Peking av SARS den 5 april [10].

Klinik

Nyligen har två större sammanställningar publicerats med information om klinik och prognos vid SARS. Tabell I redovisar kliniska symtom vid sjukhusinläggning med data från en studie från Hongkong (1 425 patienter) [2] och en från Toronto (144 patienter) [3]. I båda studierna är feber i det närmaste obligat (kanske inte så konstant då feber är ett sjukdomsdefinierande symtom), medan endast hälften av Hongkongpatienterna hade hosta vid inläggningen på sjukhus (ej obligat inklusionssymtom). Totalt krävde 20 procent av To-

Tabell I. Kliniska symtom (procent) av SARS vid inläggning på sjukhus i Hongkong och Toronto.

	Hongkong (1 425 patienter)	Toronto (144 patienter)
Feber	94	99
Frysningar	65	28
Sjukdomskänsla	64	31
Aptitlöshet	55	–
Myalgi	51	49
Hosta	50	74
Huvudvärk	50	35
Yrsel	31	4
Dyspné	31	42
Nattsvettningar	28	–
Diarré	27	24
Snuva	25	2
Halsont	23	12
Illamående	22	19
Buksmärter	13	4
Ledvärk	–	10
Bröstmärter	–	10

rontopatienterna intensivvård och 14 procent respiratorbehandling. En mindre studie rörande de tio första barnen med SARS i Hongkong antyder att de yngsta barnen (under 10 år) får en mildare sjukdomsbild, medan tonåringar har en klinik liknande den hos vuxna, med enstaka respiratorkrävande infektioner [11].

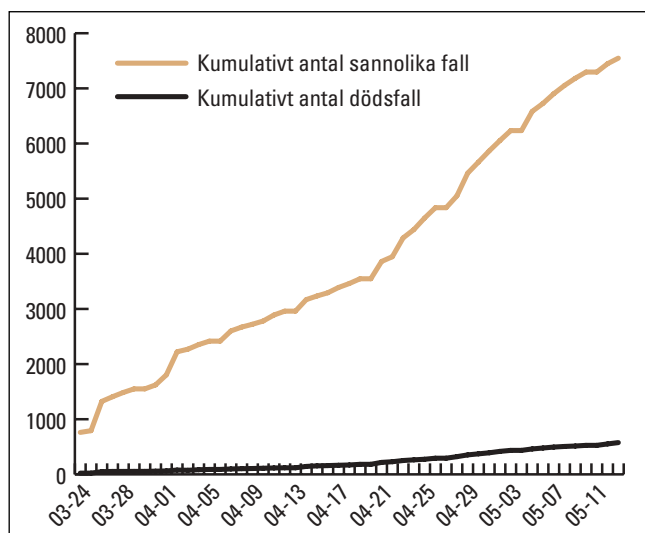
I början av en epidemi av en »ny« infektionssjukdom är det alltid svårt att beräkna dödligheten (case fatality rate), särskilt när det går lång tid mellan insjuknande och död. I mars rapporterades dödligheten i SARS vara 3–4 procent, en siffra som efter hand har justerats upp i takt med att patienter som legat en längre tid i respirator hunnit avlida. I de SARS-drabbade områdena (Kina exkluderat) har den totala dödligheten (antalet rapporterade avlidna dividerat med totalantalet rapporterade sannolika fall till och med den 10 maj) varit 7,9 procent i Hanoi, 10,5 procent i Taiwan, 12,7 procent i Hongkong, 13,2 procent i Singapore och 15,2 procent i Kanada. Den lägre dödligheten i Hanoi kan förklaras av att sjukdomen där främst drabbat en yngre, frisk sjukvårdspersonal.

Dödligheten har dock varit uttalat åldersberoende: 6,8 procent bland patienter under 60 år och 55 procent bland patienter över 60 år, med en genomsnittstid på 36 dagar från sjukhusinläggning till död i Hongkongstudien [2] (beräknad med en Kaplan Meier-överlevnadsmodell). Förutom ålder har kroniska sjukdomar (diabetes, KOL, cancer och hjärtsjukdom) [3] samt kronisk hepatit B [4] varit signifikant associerade med dålig prognos.

Svensk övervakning och Smittskyddslagen

En rad åtgärder har vidtagits i Sverige sedan sjukdomen först blev känd. En aktiv övervakning med daglig rapportering från landets smittskyddsenheter till Smittskyddsinstitutet initierades redan i mitten av mars. Till och med den 9 maj hade Smittskyddsinstitutet registrerat 24 misstänkta och 5 sannolika svenska fall enligt WHO:s tämligen vida falldefinition [5]. Av de sannolika fallen har annan trolig etiologi till infektionerna hittats hos alla utom två patienter. Inget svenskt fall har varit positivt i SARS-PCR.

Den 1 maj blev SARS genom regeringsförordning klassad som samhällsfarlig sjukdom enligt Smittskyddslagen. Detta innebär att fall ska rapporteras till smittskyddsläkaren och SMI samt att behandlande läkare kan ge bindande förhållningsregler. I Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd



Figur 1. Kumulativa antalet sannolika fall av SARS och antalet dödsfall per rapporteringsdag till WHO. Notera den relativt långa fördröjningen innan dödskurvan börjar stiga.

om SARS (SOSFS 2003:6) definieras ett SARS-fall som en patient med hastigt påkommen hög feber och antingen vistelse inom tio dagar före insjuknandet i ett av WHO definierat område med aktuell lokal smittspridning av sjukdomen, eller nära kontakt med ett fall av sjukdomen inom tio dagar före insjuknandet. Således har man frångått kravet på hosta och/eller lungröntgenförändringar som ingår i WHO:s falldefinitioner av misstänkta och sannolika fall. I ljuset av att endast hälften av Hongkongfallen hade hosta vid inläggningen [2] förefaller detta vara en rimlig bedömning.

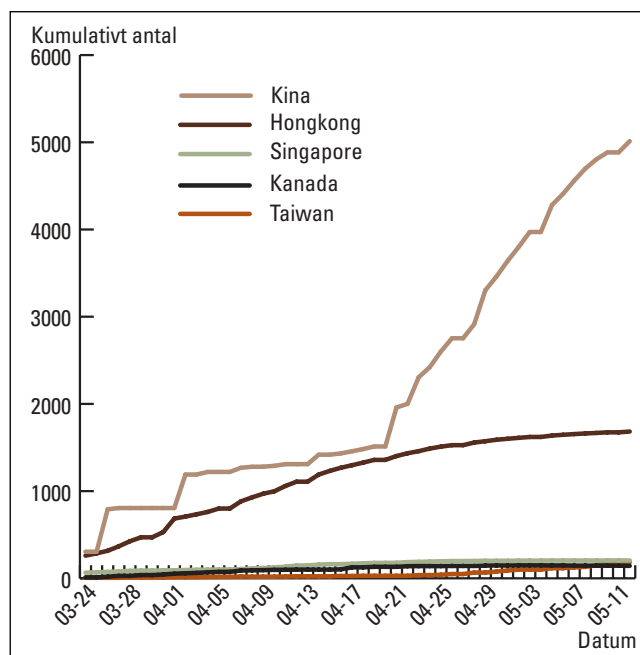
Dagens smittskyddslag medger inte några karantänmöjligheter. Med anledning av smittkoppsshotet utreder dock regeringen för tillfället möjligheterna att införa en svensk karantänlagstiftning, som också skulle kunna appliceras på SARS.

Reseverningar

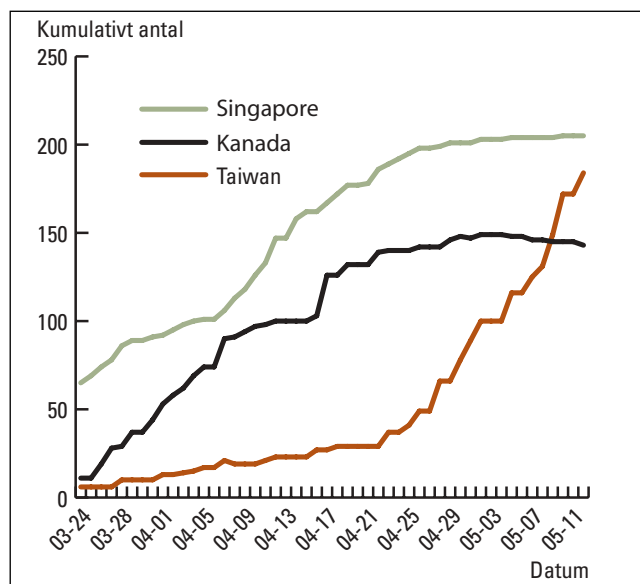
Smittskyddsinstitutet var tidigt ute med att avråda från resa till vissa länder eller områden med anledning av SARS-epidemin. Såväl risk för smitta som en mycket hårt pressad sjukvård har legat bakom dessa överväganden. Reserekommendationerna har reviderats vid flera tillfällen och följer i stort sett de som WHO angivit. Den 12 maj omfattade den svenska resevarningen Hongkong, Taiwan samt flera områden i fastlands-Kina (Guangdong, Peking, Shanxi, Tianjin och inre Mongoliet). Resevarningen innebär att Smittskyddsinstitutet avråder från alla icke-nödvändiga resor i och till dessa områden. Enligt avtal mellan Konsumentverket och resebranschen innebär en avrådan att resenärerna med charter eller annan gruppresa får pengarna tillbaka, medan reguljärbiljetter inte innefattas i överenskommelsen. Allt fler försäkringsbolag har börjat undanta SARS-smitta från sjukdomar som täcks av reseförsäkringarna vid resa i områden med pågående smittspridning. Hemvändande resenärer från områden med lokal smittspridning uppmanas vid tullstationerna via affischer och flygblad att kontakta närmaste infektionsklinik om de inom tio dagar efter utresa från sådant område insjuknar med feber över 38°C.

Övriga svenska åtgärder

Inblandade myndigheter (smittskyddsläkarna, Smittskyddsinstitutet, Socialstyrelsen, Arbetsmiljöverket) har gått ut med information till sjukvården, allmänheten och företag om olika åtgärder för att minska risken för smittspridning, snabbt



Figur 2. Sannolika SARS-fall i vissa områden med lokal smittspridning.



Figur 3. Sannolika SARS-fall i vissa områden med lokal smittspridning. Samma värden som i Figur 1, men med annan skala.

kunna diagnostisera sjukdomen och på ett säkert sätt handha både patienter och diagnostiska prov. Det mesta av denna information finns samlad på Smittskyddsinstitutets hemsida (<http://www.smittskyddsinstitutet.se>).

Epidemiologi och framtidsutsikter

På de två månader som gått sedan SARS fick en internationell spridning har cirka 7 500 sannolika fall av sjukdomen rapporterats till WHO från 31 länder (statistik till och med den 12 maj, Figur 1) [5]. Kina har varit värst drabbat med drygt 5 000 fall, följt av Hongkong med strax under 1 700 fall (Figur 2 och 3). Vietnam är hittills det enda land som effektivt klarat av att helt bekämpa sjukdomen, men situationen ser för närvarande hoppfull ut även i Hongkong, Singapore och Kanada, där mycket långtgående åtgärder för att stoppa epide-

min sattes in på ett tidigt stadium. Kanada, som saknat bindande karantänmöjligheter, har dock under en period haft uppenbara problem med att få utbrottet under kontroll.

Kina, inklusive Taiwan, är det land som nu har mycket stora problem. Genom att länge mörklägga situationen, i stället för att sätta in effektiva motåtgärder, har de kinesiska myndigheterna sannolikt förlorat kapplöpningen med tiden. Spridningen i Peking håller möjligen på att mattas av, men med rapporterade fall från minst 21 av Kinas 31 provinser håller myndigheterna helt på att tappa kontrollen över situationen ute i den fattiga landsbygden, där sjukvårdskostnaderna de senaste åren dragits ner till ett absolut minimum.

Situationen är således mycket oroande, inte minst då utvecklingen i Kina den kommande månaden sannolikt är nyckeln till hur SARS kommer att drabba världen. Om epidemin inte snabbt kommer under kontroll (förhoppningsvis hjälpt av en säsongsvariation i spridningen) är risken uppenbar att sjukdomen på bred front sprids till och i andra folkrika länder i regionen med undermålig sjukvård, till exempel Indien, Indonesien och Filippinerna. Endemiskt förekommande SARS i Ostasien kan därefter komma att utgöra ett mycket hårt epidemiologiskt tryck på övriga världen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Scienceexpress* [2003 May 1]. www.scienceexpress.org
2. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet online* [2003 May 7]. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
3. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA express* 2003; 289:1-9. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289.21.JOC30885v1.pdf>
4. Peiris JSM, Chu CM, Chen VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet online* [2003 May 9]. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
5. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) webpage. <http://www.who.int/csr/sars/en/>
6. Ekdahl K, Giesecke J, Linde A. Svår akut luftvägsinfektion (SAL). Lokal infektion ger global panik. *Läkartidningen* 2003;100:1420-5.
7. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-66.
8. Department of Health, Government of Hong Kong Special Administrative Region. Outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong – main findings of the investigation. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf
9. Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52:241-8. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5212.pdf>
10. ProMed-mail. PRO/EDR> SARS – worldwide (99): cases [2003 May 9]. <http://www.promedmail.org>
11. Hon KLE, Leung CW, Cheng TWF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet online* [2003 April 29] <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>