

## Das schwere akute Atemwegssyndrom (SARS)

Adrian Gillissen<sup>1</sup>, Bernhard R. Ruf<sup>2</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

Das schwere akute Atemwegssyndrom (SARS) ist eine Viruserkrankung, die zuerst in Südchina im November 2002 beobachtet wurde, begleitet von katarhalischen Symptomen und Pneumonie. In annähernd 5% der Fälle verstarben die Patienten aufgrund des schweren Atemwegs-Distress-Syndroms („respiratory distress syndrome“, RDS). Infizierte Reisende verbreiteten die Erkrankung in über 30 Staaten rund um den Globus. WHO und CDC erhielten Ende Februar 2003 erste Informationen über ein neues Syndrom, nachdem die ersten Fälle außerhalb Chinas beobachtet wurden. Dr. Carlo Urbani, Mitarbeiter der WHO/Ärzte ohne Grenzen berichtete über einen Fall in Hanoi, Vietnam, bei dem er Ende Februar 2003 die örtlichen Kollegen unterstützte. Dr. Urbani starb an SARS, ebenso wie viele andere medizinische Helfer. In der Zwischenzeit sind mehr als 7000 Fälle weltweit beobachtet worden, hauptsächlich in China und Hongkong, aber auch in Taiwan, Kanada, Singapur, den USA und weiteren Staaten. Etwa 600 Patienten starben an RDS. Anfang März 2003 begannen WHO und CDC eine erfolgreiche Zusammenarbeit mit einer geschlossenen Gruppe internationaler Experten, u.a. das Bernard Nocht-Institut in Hamburg und das Institut für Virologie in Frankfurt/Main. Innerhalb von 8 Wochen konnten der Auslöser der Infektion, ein modifiziertes Coronavirus, beschrieben und die genetische Sequenz dargestellt werden. Dies ermöglichte eine spezifische PCR-Diagnostik und hilft bei der Suche nach einer erfolgreichen Therapie. Außerdem war es durch Quarantänemaßnahmen und Anpassung der Hygienevorschriften möglich, die weitere Verbreitung von SARS zu verlangsamen. Dieser Artikel fasst die wichtigsten Informationen über die Entwicklung bezüglich SARS bis zum 15. Mai 2003 zusammen.

**Schlüsselwörter:** Schweres akutes Atemwegssyndrom · SARS · Coronavirus · Schocklunge · ARDS

*Med Klin* 2003;98:319–25.  
DOI 10.1007/s00063-003-1271-z

### ABSTRACT

#### Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a viral disease, observed primarily in Southern China in November 2002, with variable flu-like symptoms and pneumonia, in approx. 5% leading to death from respiratory distress syndrome (RDS). The disease was spread over more than 30 states all over the globe by SARS-virus-infected travelers. WHO and CDC received first infor-

Von November 2002 bis Februar 2003 traten in der südchinesischen Provinz Guangdong ca. 300 Fälle einer akuten Atemwegserkrankung und fakultativer Pneumonien auf, deren Ursache initial nicht geklärt werden konnte. Ende Februar wurden ähnliche Erkrankungen in anderen Regionen und dann auch weltweit beobachtet. Die bisherigen Patienten rekrutierten sich hauptsächlich aus dem Krankenhauspersonal oder aus dem engen familiären Umfeld, was die Bedeutung eines engen Patientenkontakts als Voraussetzung für eine Erregerübertragung verdeutlicht. Diese pulmonale Erkrankung erhielt die Bezeichnung SARS („severe acute respiratory syndrome“). Sie wurde durch die Medien weltweit schnell bekannt und führte als neue und unbekannte Infektionserkrankung zu einer großen allgemeinen Beunruhigung mit politischen und sozioökonomischen Konsequenzen.

Ziel dieser Übersicht ist es, den aktuellen Kenntnisstand zu dieser Erkrankung zusammenzufassen.

### Epidemiologie

#### Chronologie

**November 2002 bis Februar 2003:** In der südchinesischen Provinz Guangdong entwickelten über 300 Patienten nach initialem trockenem Husten und Halsschmerzen hohes Fieber, Dyspnoe und eine fulminante Pneumonie, deren Ursache unbekannt war.

**Februar 2003:** Ein infizierter Arzt aus Guangdong reiste nach Hanoi, später nach Hongkong und steckte dabei mehrere Personen an [18]. Mit der weiteren Verschleppung der Erkrankung nach Toronto (14. 03. 2003) und Singapur (15. 03. 2003) begann die weltweite Verbreitung [4].

**März 2003:** Durch den italienischen Arzt Carlo Urbani, einen Mitarbeiter

<sup>1</sup> Robert-Koch-Klinik und

<sup>2</sup> II. Medizinische Klinik, Klinikum „St. Georg“, Leipzig.

Eingang des Manuskripts: 16. 5. 2003.

Annahme des Manuskripts: 19. 5. 2003.

## ÜBERSICHT

der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Mitglied von „Ärzte ohne Grenzen“, der in Hanoi einen erkrankten amerikanischen Geschäftsmann behandelte, wurde das SARS erstmals als neue Lungenerkrankung beschrieben. Urbani verstarb am 29. März 2003 an den Folgen des im Rahmen der Behandlung der Erkrankten in Hanoi erworbenen SARS. Am 12. März 2003 erfolgte die erste globale Warnung der WHO vor dieser atypischen Pneumonie mit unbekanntem Erreger [3].

□ **15. März 2003:** In Frankfurt am Main wurde ein Arzt aus Singapur, der über New York nach Deutschland flog, als Indexfall registriert und behandelt. Auch seine schwangere Ehefrau, nicht jedoch die als Begleitperson mitfliegende Mutter der Ehefrau, erkrankte in ähnlicher Weise.

□ **April 2003:** Bei einem 72-jährigen Mann aus Nordrhein-Westfalen, der Singapur und Vietnam bereist hatte, wurden eine atypische Pneumonie und Coronaviren nachgewiesen; er überlebte in der Lungenklinik Hemer/Westfalen. Weitere Verdachtsfälle wurden isoliert, so auch im Klinikum „St. Georg“, Leipzig, ohne dass ein SARS nachgewiesen wurde. Tabelle 1 gibt die aktuelle, im Internet abrufbare Zahl der WHO weltweit Infizierter und/oder an SARS verstorbener Patienten wieder. Zudem informiert das Auswärtige Amt in Anlehnung an die Empfehlungen der WHO und der CDC (Centers of Disease Control) über Reisen in die Endemiegebiete und spricht Reisewarnungen aus ([www.auswaertiges-amt.de](http://www.auswaertiges-amt.de)).

□ **Mai 2003:** Nach nur 2 Monaten wird in einer Fülle von Publikationen, zumeist bereits im Internet vorab veröffentlicht, ein umfassendes Bild der Erkrankung dargestellt. Dies schließt Erkenntnisse über das neue Coronavirus, dessen Genom, neu entwickelte spezifische diagnostische Verfahren, das sehr variable klinische Bild, therapeutische Optionen und Ansatzpunkte für Immunisierungsverfahren ein.

#### Aktueller Kenntnisstand zur Ausbreitung

Insgesamt wurde in mehr als 30 Ländern über SARS-Fälle und -Verdachtsfälle

berichtet. Es wurden mittlerweile über 7 000 SARS-Fälle von der WHO registriert, davon etwa 600 Todesfälle (Stand 15. 05. 2003). Mit zunehmender Pandemie werden diese Zahlen weiter steigen. Die Mortalitätsrate wird mit 4–6% angenommen, es liegen jedoch neuere höhere Schätzungen vor. Zum Vergleich: Die Mortalitätsrate bei Influenza-Epidemien liegt bei 5–10% [13].

Die Infektionsrate bei Kindern ist im Vergleich zu der von Erwachsenen geringer. SARS wird bei engem Personenkontakt übertragen, so dass ein Übertragungsweg durch infizierte Tröpfchen oder durch direkten Kontakt von Körperflüssigkeiten wahrscheinlich ist. Nach den Erfahrungen bei anderen viralen Erkrankungen, wie z.B. Adenovirusinfektionen oder Influenza, können durchaus auch beim SARS weitere Übertragungswege, so über den Gastrointestinaltrakt oder die Tränenflüssigkeit, in Frage kommen. Aus diesem Grund sind enge Kontaktpersonen (Freunde, Verwandte) und im Gesundheitswesen Tätige mit Patientenkontakt sowie Fernreisende die primär Betroffenen. Möglicherweise liegt hier auch der Grund für die altersabhängige Häufigkeitsverteilung, da meist

**Key Words:** Severe acute respiratory syndrome · SARS · Coronavirus · Adult respiratory distress syndrome · ARDS

*Med Klin 2003;98:319–25.*  
DOI 10.1007/s00063-003-1271-z

jüngere Erwachsene erkrankten. China ist für die korrekte Erfassung von Verdachts- und wahrscheinlichen Fällen durch die bisher restriktive Informationspolitik ein Problem [2]. Zudem leben in den Megastädten der Südprovinzen viele Menschen auf engem Raum, weswegen gegenwärtig mit einer zunehmenden Zahl Infizierter gerechnet wird. Derzeit sind ca. 1 800 Fälle, davon über 100 an SARS Verstorbene, erfasst. In Hongkong sind bisher ca. 1 700 Fälle, davon über 220 Verstorbene, registriert.

Interessant ist, dass in Hongkong die schnelle Verbreitung durch die engen Wohnverhältnisse in dem Apartmentblock Amoy Gardens stark gefördert wurde [12, 20]. In Kanada ist vorwiegend Toronto mit 143 Fällen, davon ca. 23 Verstorbene, betroffen [17]. Alle Patienten hatten engen Kontakt mit SARS-Kranken. In Toronto erkrankten häufiger ältere Patienten, die z.T. an chronischen Erkrankungen litten. Inwieweit der Immunstatus die Erregerausbreitung einerseits und die individuelle Krankheitsanfälligkeit andererseits fördert oder hemmt, ist Gegenstand aktueller Forschung [17]. Weitere Fälle wurden aus Vietnam, Singapur und den USA (hier

berichtet. Es wurden mittlerweile über 7 000 SARS-Fälle von der WHO registriert, davon etwa 600 Todesfälle (Stand 15. 05. 2003). Mit zunehmender Pandemie werden diese Zahlen weiter steigen. Die Mortalitätsrate wird mit 4–6% angenommen, es liegen jedoch neuere höhere Schätzungen vor. Zum Vergleich: Die Mortalitätsrate bei Influenza-Epidemien liegt bei 5–10% [13].

Die Infektionsrate bei Kindern ist im Vergleich zu der von Erwachsenen geringer. SARS wird bei engem Personenkontakt übertragen, so dass ein Übertragungsweg durch infizierte Tröpfchen oder durch direkten Kontakt von Körperflüssigkeiten wahrscheinlich ist. Nach den Erfahrungen bei anderen viralen Erkrankungen, wie z.B. Adenovirusinfektionen oder Influenza, können durchaus auch beim SARS weitere Übertragungswege, so über den Gastrointestinaltrakt oder die Tränenflüssigkeit, in Frage kommen. Aus diesem Grund sind enge Kontaktpersonen (Freunde, Verwandte) und im Gesundheitswesen Tätige mit Patientenkontakt sowie Fernreisende die primär Betroffenen. Möglicherweise liegt hier auch der Grund für die altersabhängige Häufigkeitsverteilung, da meist

keine Todesfälle) sowie zahlreichen weiteren Ländern gemeldet [17].

### Der Erreger

Als Erreger wurde ein Coronavirus identifiziert [11, 16]. Coronaviren kommen weltweit vor. Da diese Viren durch eine hohe Mutationsrate charakterisiert sind, wird vermutet, dass es sich bei dem SARS-auslösenden Virus um eine zu einer humanpathogenen Form mutierte Variante handelt. Das enge Zusammenleben von Mensch und Tier im südlichen China, und dort insbesondere in den Provinzen Guangdong und Hongkong, hat dem Virus, ähnlich wie es bei der Influenza bekannt ist, den Transfer vom Tier zum Menschen wahrscheinlich erleichtert [2, 12].

Nicht alle der bisher bekannten 13 Coronavirus-Spezies sind humanpathogen. Coronaviren infizieren Rin-

der, Schweine, Nager, Katzen, Hunde und Vögel. Der Name ergab sich durch das an eine Krone erinnernde Aussehen (Abbildung 1).

Teile der Gensequenz des Virusgenoms wurden Anfang April 2003 vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg ins Internet gestellt. Schon 2 Wochen später gelang es dem Michael Smith Genome Science Center in Vancouver, das komplette Virusgenom zu entschlüsseln, welches auf der eigenen Homepage veröffentlicht wurde. Noch nie in der Geschichte der Virologie konnte ein neuer Erreger so schnell identifiziert werden. Mit der Genomentschlüsselung wurden auch verschiedene Primersequenzen, die in weiteren weltweit mit der WHO kooperierenden und vernetzten Labors entwickelt wurden, im Internet veröffentlicht [6]. Mittlerweile sind schon mehrere genetische Mutationen dieses

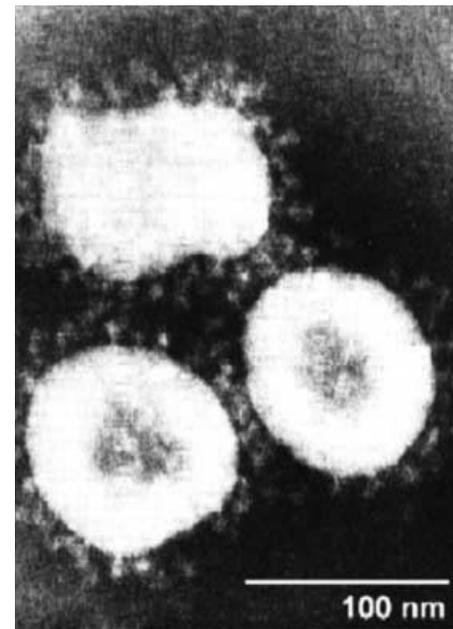


Abbildung 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Coronaviren [11].

Tabelle 1. Mit dem SARS-Virus Infizierte und weltweit daran Verstorbene (Quelle WHO: <http://www.who.int/csr/sars/en/>). Erfassungszeitraum: 01. 11. 2003 bis 15. 05. 2003.

Land	Kumulative Fälle	Erkrankungsverlauf Verstorbene (Anzahl)	Patienten geheilt entlassen	Letzter wahrscheinlicher SARS-Fall der WHO gemeldet
Australien	6	0	6	12. Mai 2003
Brasilien	2	0	2	10. April 2003
Bulgarien	1	0	0	24. April 2003
China	5 163	271	1 858	15. Mai 2003
Deutschland	9	0	9	09. Mai 2003
England	4	0	4	29. April 2003
Finnland	1	0	0	07. Mai 2003
Frankreich	7	0	4	09. Mai 2003
Hongkong (China)	1 703	234	1 160	15. Mai 2003
Indien	3	0	3	13. Mai 2003
Indonesien	2	0	2	23. April 2003
Irland	1	0	1	21. März 2003
Italien	9	0	9	29. April 2003
Kanada	142	23	107	04. Mai 2003
Kolumbien	1	0	1	05. Mai 2003
Korea	3	9	1	14. Mai 2003
Kuwait	1	0	1	09. April 2003
Macao (China)	1	0	0	09. Mai 2003
Malaysia	7	2	5	09. Mai 2003
Mongolei	9	0	7	06. Mai 2003
Neuseeland	1	0	1	30. April 2003
Philippinen	12	2	4	15. Mai 2003
Rumänien	1	0	1	27. März 2003
Singapur	205	28	157	09. Mai 2003
Schweden	3	0	3	18. April 2003
Schweiz	1	0	1	17. März 2003
Spanien	1	0	1	02. April 2003
Südafrika	1	1	0	09. April 2003
Taiwan	264	30	38	15. Mai 2003
Thailand	8	2	5	13. Mai 2003
USA	64	0	35	10. Mai 2003
Vietnam	63	5	58	14. April 2003
<b>Summe</b>	<b>7 699</b>	<b>607</b>	<b>3 484</b>	

## ÜBERSICHT

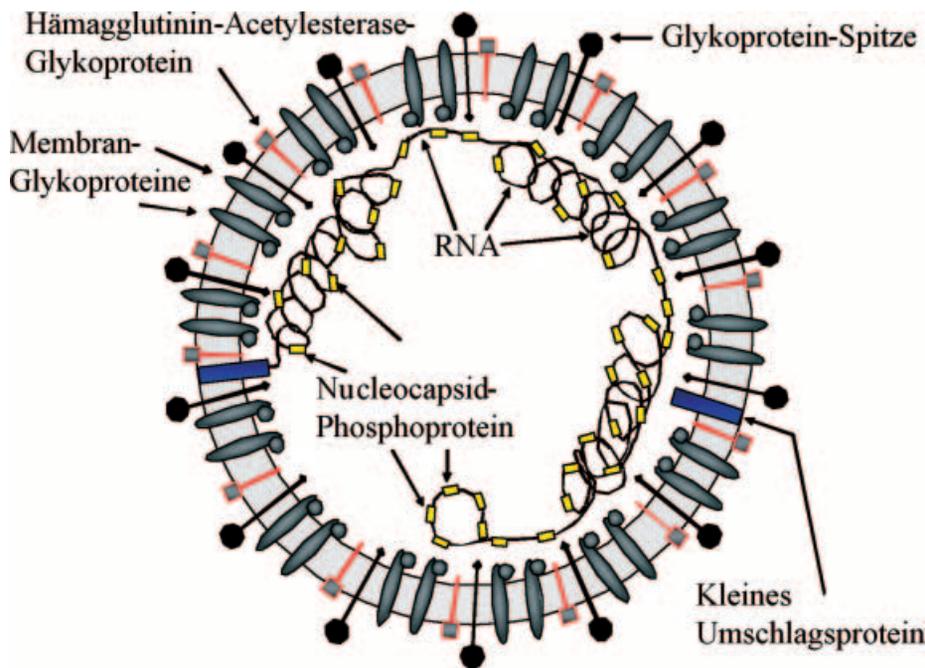


Abbildung 2. Schematischer Aufbau des Coronavirus (modifiziert nach [10]).

Virus bei den verschiedenen Patienten isoliert worden [5, 10, 19].

Das Coronavirus besitzt eine lineare „positive-sense single-stranded“ RNA mit 32 kb. Es wurden fünf Virionproteine gefunden. Das größte ist ein 180 000–220 000 D messendes S-(Glyko-)Protein, welches für die Anheftung des Virus an die Wirtszelle und die Fusion mit der Zellmembran notwendig ist. Die weiteren Virusproteine sind: ein Nucleocapsidprotein (50 000–60 000 D), ein Viruskapselprotein mit einer Größe von 30 000 bis 35 000 D, ein Hämagglutinin-Esterase-Protein (65 000 D), welches neben der Hämagglutination-Rezeptorbindung auch rezeptorzerstörende Eigenschaften besitzt, sowie ein kleines Membranprotein (10 000–12 000 D). Alle Proteine sind glykosyliert [5, 11, 19]. Abbildung 2 zeigt schematisch den Aufbau dieses Virus.

Unter In-vitro-Bedingungen bleibt das Virus bis zu einem pH von 3 stabil. Hitze, fettlösliche Substanzen, nicht-ionische Detergenzien, Formaldehyd und oxidierende Substanzen schädigen es. Das Virus wird im Zytoplasma von Wirtszellen nachgewiesen. Es wird vom körpereigenen Immunsystem erkannt, und als Reaktion auf die Virusinfektion bilden sich komplementunabhängige neutralisierende Antikörper [16].

### Diagnostik

Das SARS-Virus kann in speziellen Labors, eine optimale Entnahmetechnik und einen schnellen Transportweg vorausgesetzt, nachgewiesen werden (s.u.). Die klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde sind für das SARS nicht spezifisch. Beim SARS handelt es sich derzeit um eine Ausschlussdiagnose. Aus diesem Grund unterscheidet die WHO zwischen einem *SARS-Verdachtsfall* und einem *wahrscheinlichen Fall von SARS*, die wie folgt definiert sind:

#### □ Verdachtsfall (Definitionen 01. 05. 2003)

1. Erkrankungsbeginn nach dem 01. November 2002 und
  - Fieber > 38 °C und
  - Husten oder Kurzatmigkeit und eine oder mehrere der nachfolgenden Expositionen in den 10 Tagen vor Symptombeginn:
    - enger Kontakt mit einem Verdachts- oder wahrscheinlichen SARS-Fall,
    - Reise in eine Region mit lokalen SARS-Infektionen,
    - Wohnort in einer Region mit lokalen SARS-Infektionen.

2. Person mit ungeklärter akuter Atemwegserkrankung, die nach dem 01. November 2002 zum Tode geführt hat und bei der keine Autopsie erfolgt ist, und einer oder mehreren der nachfolgenden Expositionen in den 10 Tagen vor Symptombeginn:
  - enger Kontakt mit einem Verdachts- oder wahrscheinlichen SARS-Fall,
  - Reise in eine Region mit lokalen SARS-Infektionen,
  - Wohnort in einer Region mit lokalen SARS-Infektionen.

#### □ Wahrscheinlicher Fall

1. Verdachtsfall mit radiologischen Infiltraten, die mit einer Pneumonie oder einem ARDS („acute respiratory distress syndrome“) vereinbar sind,
2. Verdachtsfall, der in mehreren Tests positiv für das SARS-Coronavirus ist.
3. Verdachtsfall, bei dem durch Autopsie das Bild eines RDS („respiratory distress syndrome“) ohne identifizierbare Ursache belegt ist.

### Übertragungsweg

Ein „enger Kontakt“ ist definiert als Pflegen und/oder körperliche Untersuchung eines SARS-Falls, Wohnen in einer gemeinsamen Wohnung/Wohngemeinschaft und/oder der direkte Kontakt mit Atemwegssekreten oder Körperflüssigkeiten des Indexfalls [4, 17]. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich bei mitteleuropäischen Patienten, wenn der Verdachtsfall folgende Länder bereist hat: in China Peking, Hongkong, die Provinzen Guangdong oder Shanxi, Singapur, Taiwan oder Hanoi/Vietnam. Diese Liste kann sich aber kurzfristig ändern, wie z.B. die Aufhebung der Reisewarnung nach Toronto 03/2003. Gerade in Toronto scheint es aber 05/2003 wieder zu einem Aufflammen dieser Infektionskrankheit gekommen zu sein. Über die WHO ([www.who.int/csr/sarscountry/en](http://www.who.int/csr/sarscountry/en)), das Robert-Koch-Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de)), die CDC ([http://www.cdc.gov/ncidod/sars/pdf/travel\\_alertadvisory.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/pdf/travel_alertadvisory.pdf)) und das Auswärtige Amt ([www.auswaertigesamt.de](http://www.auswaertigesamt.de)), um nur diese Beispiele zu nennen, ist per Internet jederzeit eine Aktualisierung dieser Liste abrufbar. In

Ländern und Regionen mit einer niedrigen Prävalenz haben die Angaben über die Reiseroute einen hohen Aussagewert, in Gegenden mit einer hohen Prävalenz von Primär- und Sekundärfällen kommt der Kontaktanamnese allerdings eine immer geringere Bedeutung zu.

### Inkubationszeit, klinische Befunde

Die Inkubationszeit beträgt typischerweise 2–7 Tage. Es wurden auch Einzelfälle mit einer Inkubationszeit von bis zu 10 Tagen berichtet. Die Erkrankung beginnt plötzlich mit hohem Fieber ( $> 38^\circ\text{C}$ ), manchmal begleitet von Schüttelfrost und/oder den u.g. uncharakteristischen Symptomen. Neurologische und gastrointestinale Symptome fehlen meist. Nur wenige Patienten beklagen Diarrhöen.

Nach 3–7 Tagen stellen sich respiratorische Symptome wie unproduktiver Husten oder Dyspnoe ein. Eine Hypoxämie kann auftreten. In 10–20% der Fälle wird eine Verschlechterung mit Ausbildung einer respiratorischen Insuffizienz beobachtet, die eine Intubation und mechanische Beatmung erfordern kann [17, 20]. Die Letalitätsrate liegt bei ca. 4–6%. Tabelle 2 zeigt die am häufigsten beschriebenen Befunde.

### Laborergebnisse, Entwicklung von Testverfahren

Die CDC veröffentlichen auf ihrer Internetseite die aktuellen Ergebnisse von Krankheitsverläufen ([www.cdc.gov/mmwr/index.html](http://www.cdc.gov/mmwr/index.html)). Demnach kommt es schon während der frühen Erkrankungsphase zu einem Anstieg der Lymphozyten, im Allgemeinen jedoch nicht der Leukozyten. Bei ca. 50% der Erkrankten zeigen sich eine Leuko- und Thrombozytopenie [17, 20]. Obwohl die Nieren- und auch die Leberfunktion bei den meisten Patienten normal blieben, wurden passagere Erhöhungen von Kreatin-Phosphokinase (bis 3 000 IU/l) und Lebertransaminasen (zwei- bis dreifach erhöhte Werte) beobachtet [3].

Seit der Erreger definiert ist, wurden weltweit Tests zum SARS-Nachweis entwickelt [11]. Ein positives Testergebnis wird von der WHO als Beweis einer aktuellen und kurz zurückliegenden Infektion gewertet. Ein negatives Ergebnis schließt ein SARS allerdings nicht aus.

Tabelle 2. Häufig gefundene klinische Befunde beim SARS [3].

Befund	Häufigkeit (%)
Fieber	100
Unwohlsein	100
Erkältungsgefühl	97
Kopfschmerzen	84
Myalgien	81
Schwindel	61
Schüttelfrost	55
Husten	39
Halsschmerzen	23
Rhinische Beschwerden	23

Die WHO empfiehlt, bei allen Verdachts- und wahrscheinlichen Fällen mehr als die übliche Probenmenge zu sammeln und diese auch länger als üblich für evtl. spätere Untersuchungen aufzubewahren.

Aktuell wurden folgende Tests entwickelt und stehen spezialisierten Labors schon zur Verfügung:

- Mittels ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) oder Immunofluoreszenzassay werden spezifische Antikörper im Serum der Patienten detektiert. Die Tests (IgG-Titer-Anstieg) werden erst bis zu 21 Tage nach der Infektion positiv und weisen den immunologischen Kontakt mit dem Virus nach.
- Mittels PCR („polymerase chain reaction“) wird Genmaterial des Virus z.B. in Blut, Stuhl, Mukus, bronchoalveolärer Lavage oder im Gewebe nachgewiesen. In den WHO-Netzwerk-Laboratorien sind entsprechende Primer entwickelt worden ([www.who.int](http://www.who.int)). Gegenwärtig werden Kits getestet. Sie weisen eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität auf. Somit kann ein negatives PCR-Ergebnis einen Virusbefall nicht ausschließen. Ein positives Testergebnis erfordert nach den WHO-Empfehlungen Kontrollen durch Wiederholung der Amplifikation einer anderen Genomregion oder die Kontrolle durch ein zweites Labor.
- Nur in Zellkulturen lässt sich das lebende Virus nachweisen. Zellkulturtests sind personell aufwendige Untersuchungsverfahren, die durch den Anzüchtungsvorgang viel Zeit bis zum Erhalt des Ergebnisses erfordern.

Folgendes Material sollte bei SARS-Verdachtsfällen gewonnen werden:

- Sputum (aber kein Speichel),

- bronchoalveoläre Lavage (falls gewinnbar),
- Nasopharynxaspirat,
- EDTA-Blut,
- Serum (IgG-Titer-Kontrolle),
- Stuhlprobe (positiv erst einige Tage nach Krankheitsbeginn),
- ggf. auch geeignet: Rachenspülwasser, Nasenspülflüssigkeit und Nasenabstrich.

Die Probengewinnung sollte durch darin geschultes Personal unter Beachtung der üblichen hygienischen Kautelen (inkl. Atemschutz FFP3, Schutzbrille, Handschuhen) erfolgen. Die Proben können nach vorheriger telefonischer Anmeldung an ein virologisches Labors gesandt werden (Adressen über das Robert-Koch-Institut in Berlin abrufbar [[www.rki.de](http://www.rki.de)]), z.B. Bernhard-Nocht-Institut (Hamburg), Institut für Virologie der Philipps-Universität Marburg, Robert-Koch-Institut (Berlin), Institut für Medizinische Virologie der Universität Frankfurt am Main und andere.

### Radiologische Veränderungen

Initial ist der Röntgen-Thoraxfilm meist unauffällig. Bei den meisten Patienten zeigen sich jedoch früh fokale, intrapulmonale Infiltrate, die sich im Verlauf der Krankheitsprogression flächenhaft bis zum Vollbild eines ARDS ausweiten können [14]. Beispiele positiver Röntgen-Thoraxfilme im Entwicklungsverlauf sind im Internet abrufbar ([www.droid.cuhk.edu.hk/web/atypical\\_pneumonia/atypical\\_pneumonia.htm](http://www.droid.cuhk.edu.hk/web/atypical_pneumonia/atypical_pneumonia.htm)).

### Ausschluss eines SARS

Wenn eine diagnostisch anderweitig erklärbare Diagnose vorliegt, scheidet das SARS als mögliche Ursache aus [8]. In den bisher bekannten Fällen wurden häufig uncharakteristische Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelsteifigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Verwirrtheit, Hautausschlag und Diarrhöen beschrieben, die derzeit jedoch keine Kriterien einer Falldefinition darstellen. Die Rhinitis ist untypisch.

### Krankheitsverlauf

SARS ist eine klinisch sehr variabel verlaufende Erkrankung. Enger Personenkontakt fördert die Übertragung, die jedoch meist zu blanden, klinisch eher in-

## ÜBERSICHT

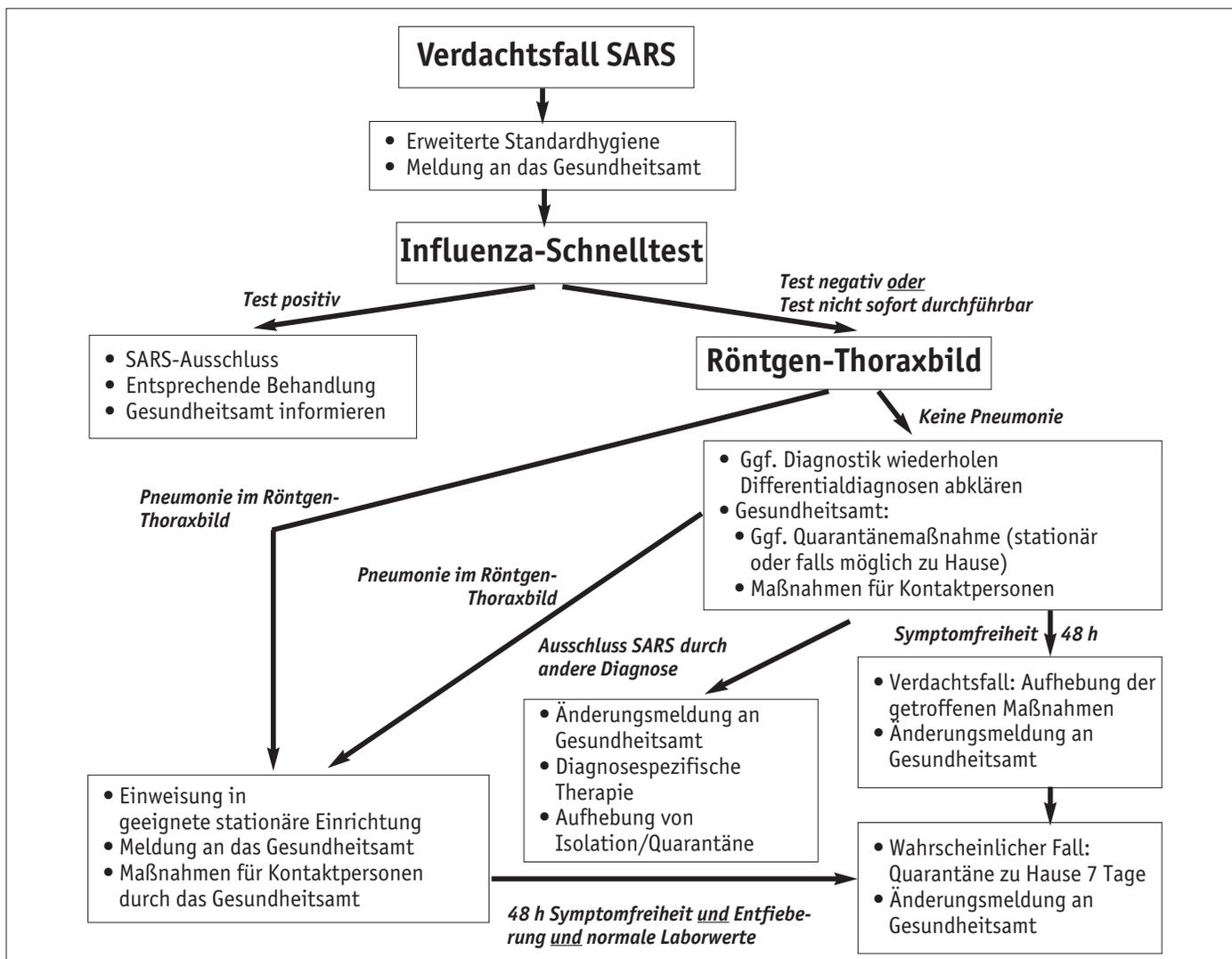


Abbildung 3. Flussdiagramm zum weiteren Vorgehen bei SARS-Verdacht (modifiziert nach Robert-Koch-Institut, Berlin [www.rki.de]).

apparenten Infektionsverläufen führt. Somit scheint sich die Übertragung nur auf wenige Menschen tatsächlich auch klinisch auszuwirken. Ein Vergleich mit der Influenza ist daher angebracht. Klinisch kranke Patienten sind dagegen gefährdet. Die epidemiologische Analyse bei 1 425 in Hongkong stationär betreuten Patienten wies eine hohe, vom Alter abhängige Letalitätsrate (in Klammern) auf: Alter < 60 Jahre (13,2%), Alter ≥ 60 Jahre (43,3%). Damit errechnete sich nach einer nichtparametrischen Kaplan-Meier-Analyse folgende Letalitätswahrscheinlichkeit (in Klammern): Alter < 60 Jahre (6,8%), Alter ≥ 60 Jahre (55,0%). Wahrscheinlich liegen diese Zahlen jedoch viel zu hoch, da die Analyse nur an klinisch kranken SARS-Patienten durchgeführt wurde [4]. Bei den ersten zehn in Toronto diagnostizierten SARS-Fällen entwickelte die Hälfte ein

ARDS, wovon zwei Patienten starben. Die Letalität dieser kleinen Kohorte war unabhängig von dem sehr breiten Therapieregime einschließlich diverser Antibiotika, Virustatika und Steroide [17].

#### Therapieoptionen

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion wurden die Patienten mit verschiedenen Antibiotikaklassen, z.T. auch in Kombination, behandelt. Die Effektivität von antiviralen Substanzen wie Ribavirin oder dem Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir ist nicht bewiesen, obwohl sich in dem Patientenkollektiv von Peiris et al. in Abhängigkeit vom Therapiebeginn ein signifikanter ( $p < 0,02$  alle Fälle;  $p < 0,0001$  Therapiebeginn bei klinischer Verschlechterung; Vergleich komplizierte

vs. nicht komplizierte Fälle) Effizienzvorteil von Ribavirin in Kombination mit einer Steroidtherapie ergab [16]. Systemische Steroide wurden unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung der sekundären, über eine kryptogene organisierende Pneumonie (COP) ablaufenden Ausbildung einer Lungenfibrose appliziert. Auch hier fehlt der Effektivitätsnachweis [15]. Somit verbleiben bei den wahrscheinlichen Fällen die Quarantäne und bei den klinisch auffälligen SARS-Patienten neben der Isolierung in dafür spezialisierten stationären Einrichtungen und einem engmaschigen Monitoring nur noch symptomatische Maßnahmen. Intensivmedizinische Maßnahmen bis zur Intubation und mechanischen Beatmung können dabei u.U. indiziert sein [8].

Für die Virusreplikation benötigt das Virus u.a. die Proteinase 3CL<sup>pro</sup>, so dass

eine Proteinaseinhibition die Ausbreitung des Virus im infizierten Körper verhindern oder reduzieren könnte. Dieses Prinzip ist bei den Neuraminidaseinhibitoren zur Therapie der Influenza bekannt und klinisch umgesetzt [7, 9, 21]. Die kristalline Struktur und die Bindungsstellen von 3CL<sup>pro</sup> sind mittlerweile bekannt. Eine Modifikation des strukturähnlichen und verfügbaren Rhinovirus-3CL<sup>pro</sup>-Inhibitors wäre daher für die Zukunft ein theoretisch möglicher SARS-Therapieansatz [1].

### Managementempfehlung bei SARS-Verdacht

Das Robert-Koch-Institut hat folgende Empfehlung zum Procedere bei SARS-Verdacht herausgegeben, welche aber kurzfristig an die aktuelle Situation angepasst werden sollte ([www.rki.de](http://www.rki.de) „Hinweise für Untersuchungen“; Abbildung 3):

- Sobald bei einem Patienten der Verdacht auf ein SARS besteht oder geäußert wurde, sollten alle Kontaktpersonen eine „erweiterte Standardhygiene“ einhalten: Händehygiene, Tragen eines dicht anliegenden Mund-Nasen-Schutzes, Tragen von Schutzhandschuhen.
- Bei Bestätigung des Verdachtsfalls SARS entsprechend der o.g. Definition: Information an das Gesundheitsamt, Isolation des Patienten in einer dafür ausgerüsteten Isoliereinheit.
- Anfertigen einer Röntgen-Thoraxaufnahme, wobei sich auch das Röntgenpersonal an die hygienischen (Isolations-)Maßnahmen halten muss.
- Bei invasiv-diagnostischen Maßnahmen, wie z.B. einer Bronchoskopie, sind darüber hinaus für das Personal besondere Schutzmaßnahmen indiziert (Atemschutzmaske, z.B. FFP3; Schutzbrille oder Schutz vor Sprühnebeln/Tropfen/Spritzern, Schutzkleidung).

Die wahrscheinlichste Differentialdiagnose ist derzeit bei Patienten in Deutschland mit den o.g. Symptomen unverändert eine Influenza-Infektion, weswegen zunächst ein Influenza-Schnelltest empfohlen wird ([www.dgk.de/agi/schnelltests](http://www.dgk.de/agi/schnelltests)). Bei Positivität ist SARS als Diagnose ausgeschlossen. Der Patient muss entsprechend Influenza-typisch behandelt werden, und

das Gesundheitsamt ist über die Korrektur der Diagnose zu informieren [8, 22].

### Literatur

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CL<sup>pro</sup>) structure: basis of design of anti-SARS drugs. *Scienceexpress* 2003 ([www.sciencexpress.org](http://www.sciencexpress.org)).
2. Benitez MA. Beijing doctor alleges SARS cases cover up in China. *Lancet* 2003;391:1357.
3. Centers of Disease Control. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:255–6.
4. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, Abu-Raddad LJ, Ho L-M, Thach T-Q, Chau P, Chan K-P, Lam T-H, Tse L-Y, Tsang T, Liu S-H, Kong JHB, Lau EMC, Ferguson NM, Anderson RM. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>).
5. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RAM, Berger A, Burguière A-M, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra J-C, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk H-D, Osterhaus ADME, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.
6. Enserink M, Vogel G. Infectious diseases: deferring competition, global nets closes on SARS. *Science* 2003;300:224–5.
7. Gillissen A, Höffken G. Early therapy with neuraminidase inhibitor oseltamivir maximizes its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;191:165–8.
8. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1313–5.
9. Höffken G, Gillissen A. Efficacy and safety of zanamivir in patients with influenza – impact of age, severity of infections and specific risk factors. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;191:169–73.
10. Holmes KV. SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003;348:1948–51.
11. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling A-E, Humphrey CD, Shieh W-J, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang J-Y, Cox N, Hughes JM, LeDuc J, Bellini WJ, Anderson LJ. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
12. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, Lui SF, Szeto CC, Chung S, Sung JY. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94.
13. Nguyen-van-Tam J. Textbook of influenza. In: Nicholson KG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998:181–206.
14. Nicolaou S, Al-Nakshabandi NA, Muller NL. SARS: imaging of severe acute respiratory syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1247–9.
15. Oba Y, Lee N, Sung J. The use of corticosteroids in SARS [Letter to the Editor and Reply]. *N Engl J Med* 2003;348:2034–5.
16. Peiris JS, Lai ST, Poon LT, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY. Coronavirus as possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319–25.
17. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, Tellier R, Draker R, Adachi D, Ayers M, Chan AK, Skowronski DM, Salit I, Simor AE, Slutski AS, Doyle PW, Kraiden M, Petric M,

Brunham RC, McGeer AJ. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995–2005.

18. Reilly B, van Herp M, Sermand D, Denticio N, SARS and Carlo Urbani. *N Engl J Med* 2003;348:1951–2.
19. Ruan Y, Wei CL, Ee LA, Vega VB, Thoreau H, Yun STS, Chia J-M, Ng P, Chiu KP, Lim L, Tao Z, Peng CK, Ean LOL, Lee NM, Sin LY, Ng LFP, Chee RE, Stanton LW, Long PM, Liu ET. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/03art4454web.pdf>).
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, Lam WK, Seto WH, Yam LY, Cheung TM, Wong PC, Lam B, Ip MS, Chan J, Yuen KY, Lai KN. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977–85.
21. Wutzler P, Kossow K-D, Lode H, Ruf B, Scholz H, Vogel GE. Antivirale Therapie und Prophylaxe der Influenza. *Chemother J* 2003;12:1–3.
22. Yang W. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003;361:1386–7.

### Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Adrian Gillissen

Robert-Koch-Klinik

Klinikum „St. Georg“

Nikolai-Rumjanzew-Straße 100

04207 Leipzig

Telefon (+49/341) 4231-202

Fax -203

E-Mail: [adrian.gillissen@sanktgeorg.de](mailto:adrian.gillissen@sanktgeorg.de)