

## Fieber bei der Rückkehr von Reisen: rasche Diagnose von Malaria und Dengue-Fieber

F. Bally, M.-J. Menétréy, P.-Y. Lovey, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

### Malaria und Dengue-Fieber: ähnliche Symptome und Endemiegebiete

Malaria und Dengue-Fieber sind häufige Ursachen von Fieber bei der Rückkehr von einer Reise. In den letzten 52 Wochen wurden dem BAG 185 Fälle von Malaria und 172 Fälle von Dengue-Fieber gemeldet (Stand 18.02.2014).

Beide Infektionen werden von Mücken übertragen, *Anopheles* ist für Malaria verantwortlich und *Aedes* vor allem *A. aegypti* und *A. albopictus* (Tigermücke) in den gemässigten Regionen. Die Regionen, in denen diese beiden Infektionen übertragen werden, sind annähernd dieselben (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Die beiden Linien begrenzen die Zone des potenziellen Überlebens der *Aedes-aegypti*-Mücken nach Norden und Süden. Nicht berücksichtigt ist in dieser Karte die Verbreitung von *Aedes albopictus* (Tigermücke), die in gemässigten Regionen, auch der Schweiz, existiert und theoretisch das Dengue-Fieber übertragen kann.

Die Zahl der Malariafälle in der Schweiz ist leicht rückläufig, wobei die Mehrzahl der Infektionen im tropischen Afrika erworben wurde. Die Zahl der Dengue-Fieber-Fälle hat zugenommen. Auffällig ist, dass sich die mit den Vektoren versuchten Gebiete ausgedehnt haben. Dengue-Fieber ist für 7 bis 45 % der Fälle von Fieber nach Rückkehr von einer Reise verantwortlich, ist eine typische Ursache von Fieber nach einer Asienreise und wird häufig nicht diagnostiziert. Der Schutz gegen Insektenstiche zu Tageszeiten, in denen die *Aedes*-Insekten aktiv sind, nämlich morgens und beim Sonnenuntergang, reduziert das Risiko an Dengue-Fieber zu erkranken; eine andere zuverlässige Schutzmassnahme existiert nicht.

### Malariadiagnostik

Die Symptome beginnen nach einer Inkubation von 8 bis 25 Tagen, jedoch kann die Inkubation bis zu 3 Monate dauern. Die Diagnose der Malaria beruht seit über einem Jahrhundert auf dem mikroskopischen Nachweis des Vorliegens der intraerythrozytären Parasiten *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*, in einem Blutabstrich. Das Ablesen eines gefärbten Abstrichs (Giemsa) kann sich als lästig erweisen. Die Untersuchung des dicken Tropfens, in dem die Parasiten konzentriert sind, liefert oft falsch positive Ergebnisse, insbesondere bei einem wenig erfahrenen Untersucher. Als wirksame, rasche und ökonomische Alternative wurden Antigentests entwickelt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verlangt, dass ein Antigentest zuverlässig 100 Parasiten entdeckt, entsprechend einer Parasitämie von 0,002 % oder einer Sensitivität von 95 % im Vergleich mit der Mikroskopie, die eine Spezifität von 90 % für jede Art von *Plasmodium* hat [1]. Der Test sucht nach einem histidinreichen Protein (HRP2), das spezifisch für *P. falciparum* ist, und Laktatdehydrogenase (pLDH), einem Enzym, das jede *Plasmodium*-Art besitzt, wodurch es möglich wird, jede Art von pathogenem *Plasmodium* nachzuweisen, mit einer spezifischen Diagnose für die gefährlichste Form, *P. falciparum*.

### Diagnostik des Dengue-Fiebers

Die Symptome beginnen nach einer Inkubation von 4 bis 7 Tagen mit einer virämischen Phase, in der eine Diagnose mittels PCR in den ersten 5 Tagen der Erkrankung möglich ist. Bei der Serologie werden 4 Serotypen des Virus entdeckt (DENV1 bis 4) und diese diagnostische Methode bleibt die am häufigsten verwendete. Bei beiden Methoden sind mehrere Tage erforderlich, bis das Ergebnis feststeht. Mit den jüngst entwickelten Schnelltests ist eine serologische Diagnostik innerhalb von 30 Minuten möglich. Dabei wird ein Antigentest mit einem Screening auf Antikörper kombiniert, das zwischen IgM und IgG unterscheidet. Das gesuchte Antigen ist ein spezifisches Glykoprotein, NS1, das ab dem Tag nach Beginn der Symptome bis zum 9. Tag in einer nachweisbaren Konzentration vorliegt [2]. Bei einer Erstinfektion treten spezifische IgM ab dem 3. Tag auf (50 % positiv

zwischen den Tagen 3 und 5), zuverlässig ab Tag 7 (80 % positiv am Tag 5, 99 % am Tag 10) und IgG ab den Tagen 10 bis 14 der Erkrankung [3]. Bei einem negativen Screening zu Beginn der Erkrankung ist ein zweiter Test 3 bis 5 Tage später erforderlich, wenn ein starker Infektionsverdacht besteht. Es sind Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (Infektionen oder Impfung), insbesondere Gelbfieber, West-Nil-Fieber und japanische Enzephalitis möglich.

### Strategie einer schnellen Diagnostik im Falle von Fieber bei der Rückkehr von einer Reise

Fieber ist das Symptom, das die diagnostische Vorgehensweise für Malaria und Dengue-Fieber leitet, zwei klinisch ähnliche Infektionen, die häufig zusammen in denselben tropischen Regionen auftreten. Bei der Malaria ist eine schnelle Diagnose wichtig, denn sie ermöglicht eine frühzeitige Behandlung und verhindert Infektionskomplikationen, die schwerwiegend und gefährlich sein können. Die schnelle Diagnose des Dengue-Fiebers ist nützlich, weil sich dann die Zahl der diagnostischen Verfahren und die empirische Behandlung hin zur symptomatischen Behandlung einer häufig - aber nicht immer - gutartigen Erkrankung abkürzen lässt. Die Verwendung von Schnelltests reduziert die Zeit bis zur Diagnose um zwei Stunden bei Malaria [4] und um mehrere Tage beim Dengue-Fieber.

Die ZIWS-Labore führen inzwischen an den Standorten Monthey, Aigle, Martigny, Sitten und Visp für jeden Auftrag einer Untersuchung auf Malaria beide Schnelltests durch (Malaria und Dengue). Eine mikroskopische Untersuchung auf Malaria wird stets parallel durchgeführt und ermöglicht gegebenenfalls die Diagnose der Art und die Bestimmung und Verfolgung der Parasitämie. Die Dengue-Ergebnisse werden mit der traditionellen Serologie verglichen (IgG und IgM).

### Vorsichtsmassnahmen und Beschränkungen

Ein initial negativer Malariatest muss nach 24 - 48 Stunden wiederholt werden um eine beginnende Malaria mit geringer parasitärer Belastung zu erkennen.

Weniger als 7 Tage nach der Exposition ist eine Malaria unwahrscheinlich, während das Dengue-Fieber nach dem 8. Tag seit der letzten Exposition (Rückkehr) unwahrscheinlich wird. Alle Länder, die für Malaria endemisch sind, sind es im Prinzip auch für das Dengue-Fieber. Bestimmte Regionen sind frei von Malaria, aber endemisch für Dengue-Fieber, insbesondere der Norden Mexikos, die gesamte Ostküste Brasiliens, sowie der australische Kontinent (Queensland). In China ist das Malariarisiko gering. Seltene autochthone Fälle von Dengue wurden jüngst im Süden der USA (Karibikküste) und in Frankreich (Mittelmeerküste) beobachtet.

Der Schnelltest auf Dengue-Fieber kann noch in den 7 ersten Tagen der Erkrankung negativ sein. Bis zum 5. Tag kann somit ein PCR-Test sinnvoll sein. Es kann eine 2. Serologie vorgenommen werden, idealerweise 10 bis 14 Tage später und frühestens am 10. Tag der Erkrankung. Bei einer Reinfektion mit einem anderen Serotyp des Dengue-Virus, bei einer vorausgegangenen Infektion mit einem anderen Flavivirus (Gelbfieber, japanische Enzephalitis, West-Nil-Fieber) oder, in unseren Breiten häufiger, einer Impfung gegen Gelbfieber oder japanische Enzephalitis, können IgM ausbleiben und IgG bereits vorhanden sein (Kreuzreaktion). Die Infektion kann dann mittels PCR oder Antigen zu Beginn der Erkrankung nachgewiesen werden und serologisch mit einem raschen und erheblichen Anstieg von IgG, bereits ab dem 2. Tag der Erkrankung.

### Literatur

- [1] Moutatcho JC, Goldring JPD. Malaria rapid diagnostic tests: challenges and prospects. J. Med. Microbiol. Oct.2013;62(Pt 10):1491-505.
- [2] Wang SM, Sekaran SD. Evaluation of a commercial SD dengue virus NS1 antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay kit for early diagnosis of dengue virus infection. J. Clin. Microbiol. Aug.2010;48(8):2793-7.
- [3] Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organisation (WHO); 2009.
- [4] Rossi IA, D'Acremont V, Prod'Hom G, Genton B. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. Malar. J. 2012;11:377.

### Tarif

Malaria: Position 3535.00 (9 Punkte)

Dengue-Fieber: Position 3041.00 (33 Punkte)

### Kontaktpersonen

Dr. med. Pierre-Yves Lovey  
Prof. Nicolas Troillet  
Dr. med. Gérard Praz  
Dr. med. Frank Bally

pyves.lovey@hopitalvs.ch  
nicolas.troillet@hopitalvs.ch  
gerard.praz@hopitalvs.ch  
frank.bally@hopitalvs.ch