

Dr. med. Céline Gardiol, MSc
Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfeempfehlungen und
Bekämpfungsmassnahmen
Schwarzenburgstrasse 157
CH-3003 Bern

Basel, 06.10.2022

Schlussbericht, Verfügung Nr. 142004816 / 332.11-76/36 – Referenzzentrum für Diagnose und Therapie von humanen Parasitosen 2021/22

Sehr geehrte Damen und Herren,

Wir erlauben uns über die im Rahmen der Verfügung Nr. 142004816 / 332.11-76/36 vom Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut (Swiss TPH) von Leistungen zu berichten, welche vom **Diagnostikzentrum** und der **Medizinischen Abteilung** erbracht wurden.

Einführend muss darauf hingewiesen werden, dass auch das Jahr 2021 noch von der Corona-Pandemie und den vom Bund eingeleiteten Massnahmen überschattet war. Die Reisetätigkeit war nach wie vor eingeschränkt, was weiterhin zu finanziellen Ausfällen im Diagnostikzentrum und der Medizinischen Abteilung des Swiss TPH geführt hat. Durch die Einschränkungen erhielt das Diagnostikzentrum weniger Proben und die Medizinische Abteilung weniger Patienten mit reiserelevanten Erkrankungen, was zu einem Rückgang bei der Zahl der direkten Konsultationen und der telefonischen Anfragen geführt hat.

Aktivitäten des **Diagnostikzentrums** (Diagnostics Unit):

Diagnose parasitärer Erkrankungen

Im Bereich der **mikroskopischen Untersuchung von Blutproben** führte das Diagnostikzentrum des Swiss TPH in der Periode April 2021 bis März 2022 insgesamt 430 mikroskopische Untersuchungen auf Blutparasiten durch, davon ca. 370 Malariauntersuchungen (Mikroskopie von Dickem Tropfen und Ausstrich), was immer noch weniger als in den Jahren vor der Corona Pandemie war und durch die nach wie vor reduzierte Reisetätigkeit zu erklären ist. Ein grosser Teil der Proben stammte von Laboren, die bereits die Diagnose Malaria anhand einer Schnelltests, bzw. Mikroskopie gestellt hatten und sich die genaue Speziesdiagnose und Parasitämiebestimmung vom Referenzzentrum bestätigen lassen wollten. Die Rate der positiven Proben lag daher mit ca. 40% wie in früheren Jahren relativ hoch.

Bezüglich der Verteilung der Malaria Spezies zeigte sich, dass 84% der Fälle Infektion mit *Plasmodium falciparum* waren, die restlichen 16% der Fälle waren *P. ovale*, *P. malariae*, *P. vivax* und eine *P.knowlesi* Infektion. Ein grosser Anteil betraf «Visiting friends and relatives» Reiserückkehrer.

Die Malaria-Notfall-Untersuchungen des Laborpikettendienstes (abends und an den Wochenenden) wurden ca. 60 Mal beansprucht.

Sämtliche mikroskopisch untersuchten Präparate wurden im Rahmen der Qualitätskontrolle als nationales Referenzzentrum durch jeweils 2 erfahrene Laborantinnen unabhängig voneinander beurteilt und auch auf weitere Bluterreger wie Mikrofilarien (*Loa loa*, *Wucheria* sp, *Mansonella perstans*), Trypanosomen und Rückfallfieberborrelien hin untersucht.

Im Bereich **mikroskopische Stuhluntersuchungen** wurden im Jahr 2021 insgesamt ca. 5'200 Stuhluntersuchungen durchgeführt, wobei es sich um Untersuchungen auf Helmintheneier, Larven, sowie auch auf Protozoen handelte. Es wurden vielfältige Infektionen mit Protozoen (*Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*, Mikrosporidien, *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Sarcocystis hominis*) und Helminthen (*Taenia solium/saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Schistosoma* spp., *Enterobius vermicularis*, Hakenwürmer, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Dicrocoelium dendriticum*) diagnostiziert.

Für eine **direkte Parasitenidentifikation** aus unterschiedlichen biologischen Materialien wurden ca. 200 Proben eingeschickt, welche makroskopisch und mikroskopisch analysiert wurden.

Für den Nachweis morphologisch nicht identifizierbarer Erreger wurden verschiedene molekularbiologische Identifizierungsverfahren über Amplifikation und Sequenzierung mitochondrialer Genabschnitte eingesetzt (siehe unten, molekulare Diagnostik).

Im Bereich der **molekularen Diagnostik** wurden seit Einführung der SARS-CoV-2 PCRs im Diagnostikzentrum im Jahr 2021 ca. 1'400 PCR zur Corona Diagnostik durchgeführt.

Insgesamt wurden in der molekularen Diagnostik ca. 8'400 PCR Analysen für gastrointestinale Erreger und ca. 440 PCR Analysen für Blutparasiten (inklusive Leishmanien und *Plasmodium* spp.) durchgeführt. Diese molekularen Analysen enthielten 25 Malaria PCR Abklärungen.

Vermehrt eingesetzt wurden auch molekulare Verfahren zur Identifizierung morphologisch nicht identifizierbarer Helminthen oder Teilstücke von Helminthen. Diese molekularbiologischen Untersuchungen sind nicht in der Analysenliste des BAG abgebildet und erfolgten zum Grossteil im Rahmen unserer Aufgaben als nationales Referenzzentrum kostenfrei für den Einsender.

In der **Serologie** wurden in der Periode April 2021 bis März 2022 insgesamt 54'200 Einzeltests durchgeführt. Diese Untersuchungen beinhalten unter anderem Serologien für folgende Gewebshelminthen und Protozoen:

Erreger	Anzahl Tests	Erreger	Anzahl Tests
<i>Trichinella</i> spp.	3'049	<i>Anisakis</i> spp.	124
<i>Toxocara</i> spp.	3'371	<i>Gnathostoma</i> spp.	201
<i>Echinococcus</i> spp.	3'972	<i>Paragonimus</i> spp.	100
<i>Fasciola hepatica</i>	3'309	<i>Taenia solium</i> Zystizerkose	313
Filarien	2'405	<i>Entamoeba histolytica</i>	381
<i>Schistosoma</i> spp.	3'393	<i>Trypanosoma brucei</i> spp.	118
<i>Strongyloides</i> spp.	4'541	<i>Trypanosoma cruzi</i>	276
<i>Angiostrongylus</i> spp.	152	<i>Leishmania</i> spp.	670

Zusätzlich zu den oben aufgeführten serologischen Tests wurden ca. 500 Proben von **schweizerischen Blutspendezentren** auf Malaria Antikörper getestet. Das Diagnostikzentrum fungiert hier als Bestätigungszentrum für verschiedenen Blutspendezentren. Insgesamt zeigte sich auch hier, dass im Vergleich zu vor der Corona Pandemie, immer noch weniger Blut gespendet wurde, bzw. weniger Blutspenden auf Malaria getestet werden mussten.

Verschiedene serologische Nachweisverfahren für Parasitosen werden in der Schweiz ausschliesslich vom Diagnostikzentrum des Swiss TPH angeboten, wie z.B. der Nachweis von Antikörpern gegen *Angiostrongylus* spp., *Paragonimus* und *Gnathostoma* spp. Diese Tests sind in-house Verfahren und werden im Diagnostikzentrum des Swiss TPH hergestellt, was sehr aufwändig ist. Für die erwähnten Tests müssen Parasiten aus den Zwischenwirten, meist aus Fischen aus Wildfang in endemischen Gebieten isoliert werden, um daraus das Antigen zu gewinnen, welches nicht kommerziell erhältlich ist. Für andere Tests werden im Swiss TPH komplexe Parasitenzyklen im Tiermodell aufrechterhalten (z.B. Filarien, *Schistosoma mansoni*, *Strongyloides* spp. und *Angiostrongylus cantonensis*) oder, falls möglich, Parasiten *in vitro* kultiviert. Für die Herstellung des Gnathostoma-Tests müssen z.B. Gnathostomalarven aus Süsswasserfischen in Südostasien (Laos und Burma) und Südamerika (Ecuador) isoliert und in die Schweiz importiert werden.

Das Vorhalten dieser Tests, um die diagnostische Versorgung der Schweizer Bevölkerung sicher zu stellen, ist eine der wichtigsten Aufgaben des Nationalen Referenzzentrums für die Diagnose und die Therapie von importierten humanen Parasitosen. Es ist selbsterklärend, dass die Kosten für die Durchführung dieser Tests nicht annähernd durch die Abrechnung gemäss der Analysenliste gedeckt werden.

Entwicklung, Evaluierung und Etablierung neuer Tests

Wie in den Vorjahren hat sich das Diagnostikzentrum mit seiner Expertise und seinem Zugriff auf Proben an der Evaluierung, Validierung und Einführung von neuen diagnostischen Testverfahren beteiligt. Die folgenden Methoden wurden im Diagnostikzentrum im Jahr 2021 auch akkreditiert:

- SARS-CoV-2 PCR Nachweis (Respiratorisches Panel mit molekularem Nachweis von 21 respiratorischen Erregern), Qiagen, 2021 akkreditiert.
- Einzel real time PCR zum Nachweis von SARS-CoV-2, Seegene, 2021 akkreditiert
- Einführung Helminthen PCR Panel (molekularer Nachweis von 10 verschiedenen gastrointestinalen Helminthen), Seegene, 2021 akkreditiert.
- Real time PCRs aus Stuhl, bzw. Urin zum Nachweis von Bilharziose-Erregern (*Schistosoma* spp., *S. mansoni* und *S. haematobium*), in-house, 2021 akkreditiert.
- Antikörpertest (ELISA) zum Nachweis von Antikörpern gegen Em18 Antigene von *Echinococcus multilocularis* (Fuchsbandwurm), 2021 akkreditiert. Dieser Test dient zum Nachweis einer aktiven Infektion und wurde bisher von einem externen Labor durchgeführt.
- Flavivirus Serologie (IFA), IgM und IgG Nachweis gegen Dengue Virus 1-4, West Nil Virus, Japanische Enzephalitis Virus, Gelbfieber Virus, FSME, 2021 akkreditiert.
- Chikungunya Virus Serologie (IFA), IgM und IgG Nachweis, 2021 akkreditiert.
- Zika Virus Serologie, IgM und IgG Nachweis, 2021 akkreditiert.
- Rickettsien Serologie (IFA), IgM und IgG Nachweis gegen *Rickettsia rickettsii* und *Rickettsia typhi*, 2021 akkreditiert.
- Leptospiren Serologie (ELISA), IgM und IgG Nachweis, 2021 akkreditiert

Eine wichtige Aufgabe des Diagnostikzentrums als Referenzzentrum ist die kostenlose **Bereitstellung von Serum- bzw. DNA-Proben** für Diagnostik-Laboratorien für Validierungs- bzw. Qualitätskontrollzwecke. Im Jahr 2021 wurden wie 2020 verschiedene Serum-Proben und auch DNA-Proben, bzw. gefrorenes Patientenmaterial anonymisiert an Laboratorien in der Schweiz und Deutschland verschickt.

Das Diagnostikzentrum des Swiss TPH stellt der gemeinnützigen Ringversuchsorganisation Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle (CSCQ) Malaria-Ausstriche und andere Blutausstriche für die **Qualitätskontrolle in der Schweiz** zur Verfügung und verfasst die Expertenkommentare zu den Ringversuchen der Parasitären Hämatologie.

Ausbildung und Weiterbildung

Die Expertise des Diagnostikzentrums wurde zudem bei diversen Lehr- und Fortbildungsveranstaltungen eingebracht. Des Weiteren hat das Diagnostikzentrum FAMH-Kandidatinnen und Biomedizinische AnalytikerInnen HF (BMA) Praktika und Diplomarbeiten im Bereich der Diagnostik von reisemedizinischen Erkrankungen ermöglicht. Durch die Ausbildung von ÄrztInnen, FAMH-KandidatenInnen und BMAs in der Diagnostik wird ein indirekter Beitrag zur medizinischen Versorgung der Schweizer Bevölkerung geleistet. Wir sehen darin eine wichtige Aufgabe des Nationalen Referenzzentrums für importierte humane Parasitosen, die durch Dozenten honorare nicht gedeckt wird.

Beteiligung an Studien

Die Expertise und Methodik des Diagnostikzentrums wurden zudem in diverse Studien eingebracht. Diese Studien zielten nicht nur auf die bessere medizinische Versorgung von PatientInnen in den Tropen und erkrankten ReiserückkehrerInnen, sondern auch von SchweizerInnen ohne Reiseanamnese mit Parasiteninfektionen ab. Unter anderem war die Diagnostikabteilung an folgenden Studien und Publikationen beteiligt:

- Diverse Studien zu neuen Medikamenten und Medikamentenkombinationen gegen Malaria in Kooperation mit unterschiedlichen kommerziellen und nicht kommerziellen Partnern. Das Diagnostikzentrum übernahm hier Schulungen von MikroskopierenderInnen sowie die mikroskopische und molekularbiologische Untersuchung von diagnostischen Proben.
- Hoermann J, Kuenzli E, Schaefer C, Paris DH, Bühler S, Odermatt P, Sayasone S, Neumayr A., Nickel B. (2022) Performance of a rapid immuno-chromatographic test (Schistosoma ICT IgG-IgM) for detecting *Schistosoma*-specific antibodies in sera of endemic and non-endemic populations. ***PLOS Neglected Tropical Diseases*** 16(5): e0010463.
- Bapat A, Nickel B, Bray TJP, Abbasi M, Stone NRH. Case Report: Gnathostomiasis Acquired in Costa Rica in a Returning Traveler to the United Kingdom. ***Am J Trop Med Hyg.*** 2022 Feb 7:tpmd211215. doi: 10.4269/ajtmh.21-1215. Epub ahead of print. PMID: 35130483.
- Nickel B, Fasler M, Brun R, Kaminsky R, Roditi I, Janne L. Trypanosoma brucei: A novel system for metacyclogenesis and complete cyclical development in vitro." ***bioRxiv.*** 2022.2001.2018.476722.

- Hoekstra PT, Chernet A, de Dood CJ, Brienen EAT, Corstjens PLAM, Labhardt ND, Nickel B, Wammes L, van Dam GJ, Neumayr A, van Lieshout L. Sensitive Diagnosis and Post-Treatment Follow-Up of *Schistosoma mansoni* Infections in Asymptomatic Eritrean Refugees by Circulating Anodic Antigen Detection and Polymerase Chain Reaction. **Am J Trop Med Hyg.** 2022 Feb 28;tpmd210803. doi: 10.4269/ajtmh.21-0803. Epub ahead of print. PMID: 35226879.
- Dreyfus A, Ruf MT, Mayer-Scholl A, Zitzl T, Loosli N, Bier NS, Hiereth S, Ulrich S, Poppert S, Straubinger RK, Stenos J, Tshokey T. Exposure to *Leptospira* spp. and associated risk factors in the human, cattle and dog populations in Bhutan. **Pathogens.** 2021;10(3):308. DOI: 10.3390/pathogens10030308.
- Itani O, Monsel G, Mrad M, Ruf T, Paris L, Caumes E. Gnathostomiasis in a traveller returning from Madagascar. **J Travel Med.** 2021;28(6):taab039. DOI: 10.1093/jtm/taab039.
- Nasri J, Cajacob L, Wirz E, Ruf MT, Blum J, Muhleisen B, Navarini AA, Maul LV. Pre-ulcerative leishmaniasis mimicking chilblains in a returning traveler from Southern Europe. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2021;35(8):e503-e505. DOI: 10.1111/jdv.17233.
- Carnino L, Schwob J-M, Gétaz L, Nickel B, Neumayr A, Eperon G. A Practical Approach to Screening for *Strongyloides stercoralis*. **Tropical Medicine and Infectious Disease.** 2021; 6(4):203. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040203>
- Roure S, Fernández-Rivas G, Ruf M.T., Grau-López L, Guarro L, Matas L, Nickel B, Valerio L, A cluster of travelers with headache and a hidden travel companion, *Angiostrongylus cantonensis*: A diagnostic challenge, **Travel Medicine and Infectious Disease**, Volume 44, 2021, 102187, ISSN 1477-8939, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102187>.
- Frickmann H, Loderstädt U, Nickel B, Poppert S, Odermatt P, Sayasone S, Van Esbroeck M, Micalessi I, Cnops L, Adisakwattana P, Leboulle G, Landt O, Thye T, Tannich E. Low Sensitivity of Real Time PCRs Targeting Retrotransposon Sequences for the Detection of *Schistosoma japonicum* Complex DNA in Human Serum. **Pathogens.** 2021; 10(8):1067. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081067>.
- Tanida K, Balczun C, Hahn A, Veit A, Nickel B, Poppert S, Scheid P.L, Hagen R.M, Frickmann H, Loderstädt U, et al. Comparison of Three In-House Real PCR Assays Targeting Kinetoplast DNA, the Small Subunit Ribosomal RNA Gene and the Glucose-6-Phosphate Isomerase Gene for the Detection of *Leishmania* spp. in Human Serum. **Pathogens** 2021, 10, 826. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070826>.
- Niederhauser C, Tinguely C, Dreier J, Vollmer T, Marti H, P, Nickel B, Klemens J, M, Warnecke J, M, Gowland P: Comparison of a New IgG-EIA for the Detection of Anti-Plasmodium Antibodies with Two Currently Used Assays. **Transfus Med Hemother** 2021. doi: 10.1159/000515842.

In Ergänzung zu den oben gelisteten Diagnostikleistungen der Diagnostikabteilung (Diagnostics Unit) wurden 2021–2022 von der Medizinischen Abteilung (Medical Services Unit) des Departements Medizin (ab 01.01. 2022 dem Direktorat zugeordnet) diverse weitere Aufgaben für das Nationale Referenzzentrum übernommen:

Aktivitäten der **Medizinischen Abteilung** (Medical Services Unit)

Beratung zu Therapie und Diagnostik

Die Medizinische Abteilung befindet sich in stetigem Austausch mit dem Diagnostikzentrum und berät einsendende Institutionen von tropenmedizinischer Seite her betreffend adäquater Diagnostik und Therapie von tropen- und reisemedizinischen Erkrankungen und zeigt mögliche Differentialdiagnosen auf. Insbesondere werden sämtliche Malaria-Erstdiagnosen durch eine/n Mediziner/in telefonisch an die einsendende Stelle mitgeteilt und Empfehlungen bezüglich adäquater Verlaufskontrollen und Therapie abgegeben. Ausserdem werden pro Jahr ca. 200 konsiliarische Anfragen von niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen sowie von Spitälern zu reise- und tropenmedizinischen Fällen beantwortet.

Zudem wurden in der durch diesen Vertrag abgedeckten Zeitperiode mehrere hundert telefonische Diagnostik- und Therapieanfragen, zu tropenmedizinischen und parasitologischen Erkrankungen im Rahmen eines 24/7-Notfalldienstes, welcher sowohl für Laien als auch für medizinische Fachpersonen offen steht bearbeitet.

Hinzu kommt die regelmässige Aktualisierung der Guidelines zur Behandlung von parasitologischen Erkrankungen (Antiparasitic Treatment Recommendations – A practical guide to clinical parasitology (ISBN 978-3-7469-5002-0), welches von niedergelassenen Ärzt/Innen und Spitälern verwendet wird, dessen Verkauf aber nicht die entstehenden Kosten deckt.

Die bis zu den Vorjahren ebenfalls unter diesem Vertrag subsumierte Erstellung der reisemedizinischen Impfeempfehlungen und der Empfehlungen zur Malaria-Prophylaxe werden neu direkt durch das Expertenkomitee für Reisemedizin abgedeckt.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Angaben gedient zu haben und stehen bei Fragen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Gerne erwarten wir die Begleichung der Schlussrechnung von CHF 10'000. Die entsprechende Rechnung liegt bei. Wir sind Ihnen sehr dankbar, für diese Unterstützung. Wir weisen aber darauf hin, dass das Swiss TPH jedes Jahr ein Vielfaches dieses Betrages für die Erfüllung der Aufgaben als Nationales Referenzzentrum investiert und es dem Institut zunehmend schwerfällt, diese Aufgaben zu finanzieren.

Mit freundlichen Grüssen



Dr. Beatrice Nickel
FAMH Mikrobiologie
Stv. Leiterin Diagnostikzentrum
Department Medizin
Swiss TPH



Dr. med. Esther Künzli
FMH Infektiologie, DTM&H
Stv. Leiterin Medizinische Abteilung
Department Medizin
Swiss TPH