

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinische Fakultät der Universität Hamburg

Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung (IIRVD)

Prof. Dr. med. Marylyn M. Addo

Umfangreiche Verschreibungsrate von Antibiotika und Malaria-Medikamenten bei Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen in der Viktoriasee-Region, Tansania

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Philipp Florian Brixius Huth
aus Mainz

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.05.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Johannes K.-M. Knobloch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Marylyn Addo

Inhaltsverzeichnis

1	Artikel in gedruckter Originalversion.....	4
2	Zusammenfassende Darstellung der Publikation	15
2.1	Hintergrund	15
2.2	Erklärung des Eigenanteils an der Promotionsarbeit	16
2.3	Bewertung der eigenen Arbeit.....	18
2.4	Weitere Veröffentlichungen mit Co-Autorschaft	20
2.5	Zusammenfassung und Ausblick	21
2.6	Angabe von Hilfsmitteln	22
2.7	Quellen	23
2.8	Abkürzungsverzeichnis	23
3	Fragebogen	24
4	Zusammenfassung	29
4.1	Zusammenfassung auf Deutsch	29
4.2	Zusammenfassung auf Englisch	30
5	Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....	31
6	Danksagung	32
7	Lebenslauf.....	33
8	Eidesstattliche Versicherung	34

1 Artikel in gedruckter Originalversion

“Extensive Antibiotic and Antimalarial Prescription Rate among Children with Acute Febrile Diseases in the Lake Victoria Region, Tanzania”

Erschienen im „Journal of Tropical Pediatrics“ Februar 2021

Extensive Antibiotic and Antimalarial Prescription Rate among Children with Acute Febrile Diseases in the Lake Victoria Region, Tanzania

Philipp Florian Brixius Huth MD,¹ Marylyn Addo MD, PhD,¹
Tim Daniel MD,² Britta Groendahl  PhD,²
Adolfine Hokororo MD,³ Philip Koliopoulos MD,²
Stephen Mshana MD, PhD,⁴ Leah Pretsch,²
Christian Schmidt MD,⁵ Antke Zuechner MD,³
Stephan Gehring MD, PhD,² and Neema Kayange MD,³

¹Department of Infectiology and Tropical Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany

²Center of Pediatric and Adolescent Medicine, Johannes Gutenberg-University Medical Center, 55131 Mainz, Germany

³Department of Pediatric and Child Health, Bugando Medical Centre/Catholic University of Health and Allied Sciences, P.o. Box 1370 Mwanza, Tanzania

⁴Department of Microbiology and Immunology, Weill Bugando School of Medicine, Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS), Mwanza, Tanzania

⁵Department of Pediatric and Adolescent Medicine, 46535 Dinslaken, Germany

Correspondence: Britta Groendahl, PhD, Center of Pediatric and Adolescent Medicine, Johannes Gutenberg-University Medical Center, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany. E-mail: <groendahl@uni-mainz.de>.

ABSTRACT

Objectives: Acute mosquito-borne febrile diseases pose a threat to children in the Sub-Saharan-Africa with ~272 000 children dying worldwide from malaria in 2018. Although the awareness for malaria in this area has increased due to improved health education, the apparent decline of actual malaria cases has not affected clinical practice significantly. This study collected clinical and epidemiologic data of children presenting with acute febrile diseases in order delineate their diagnostic and therapeutic management.

Methods: A hospital-based cross-sectional clinical study was conducted at the Sekou Toure Regional Referral Hospital in Tanzania. Children between 1 month and 12 years of age with an axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ were recruited from August 2016 to December 2016. Children received full clinical examination. In addition, file data about diagnostics and treatment were collected and malaria rapid diagnostic tests (mRDTs) were performed. Confirmatory malaria polymerase chain reaction was performed from dry blood spots.

Results: From 1381 children presented in the pediatric outpatient department, 133 met the inclusion criteria. Out of 133 febrile children, 10.5% were malaria positive. Treatment data indicate the prescription of antimalarials in 35.3% and antibiotics in 63.9% of the children with an overlap of 24.1% receiving both. Despite a negative mRDT, 36 patients received antimalarials.

Conclusions: The findings of this study confirm a significant decline of malaria cases in the Lake Victoria region. The discrepancy between the valuable results provided by mRDTs and the high prescription rates of antibiotics and antimalarials call for an enforced diagnostic and therapeutic algorithm.

LAY SUMMARY

The aim of the study was to take a closer look at reported cases of febrile diseases in the Lake Victoria region and assess the relationship between clinical as well as diagnostic findings and the resulting therapeutic concept. Based on these findings the prescription rate of antimalarial and antibiotic drugs was analyzed. The results showed an overall high prescription rate of antimalarials and antibiotics in both diagnosed malaria cases and cases with diagnosed bacterial infections.

Not only with regards to the possible side effects of these medications but also keeping in mind the apparent misuse of resources this practice poses a serious burden to the health care system in this low resource country.

KEYWORDS: malaria, fever, antibiotics, antimalarials, pediatrics

INTRODUCTION

Acute mosquito-borne febrile diseases pose a serious threat to children in Sub-Saharan Africa (SSA). In 2018 alone, 272 000 children died due to malaria predominantly caused by *Plasmodium falciparum* worldwide [1]. Overall, the awareness for malaria in SSA has increased due to improved health education resulting among other factors in an increase in preventive measures [2]. This increased focus has led to significant decline in the incidence of this disease in Tanzania [2]. A total of 96% of malaria infections in Tanzania are caused by *P.falciparum* and 4% by *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* [3].

Furthermore, the implementation of malaria rapid diagnostic tests (mRDTs) has significantly improved the management of malaria infections [4, 5]. A study performed in the rural areas of Southern Tanzania documented that four out of five malaria cases identified by microscopic evaluation alone could not be confirmed by mRDT, indicating a large number of over-diagnosed malaria cases [6]. Consequently, unnecessary treatments along with associated side effects and expenses were very likely [7]. Most importantly, the use of mRDTs allows a timely and reproducible identification of *Plasmodium* species resulting in a reduced prescription of antimalarials [8–10].

When discussing the considerable amount of antimalarials prescribed to children with febrile diseases in many SSA countries one must also stress the high prescription rate of antibiotics in this population [11, 12]. Again, various studies indicate that most of the antibiotics prescribed in malaria-like febrile diseases are not required [7, 13]. Along with the high prescription rate of antibiotics the rise of antibiotic resistant bacterial strains has become a medical challenge worldwide [14].

Despite the decline in malaria prevalence, fever with malaria-like symptoms is still one of the main reasons children seek treatment at pediatric outpatient departments (POPDs) in Tanzania [15]. In these cases, other pathogens not related to malaria including arboviruses and respiratory pathogens should be taken into consideration [7, 16, 17]. A lack of feasible diagnostic tools to provide timely and reproducible results hinders a more targeted treatment approach [18]. This puts enormous pressure on the health care systems in SSA regarding the financial burden and the associated side effects of potentially unnecessary treatments [19–21].

This study collected clinical and epidemiologic data of children presenting with acute febrile diseases in order to show their diagnostic and therapeutic management. It aims to illustrate a possible discrepancy between the prevalence of malaria infections in

the Lake Victoria Region and the prescription rates of antimalarials and antibiotics.

MATERIALS AND METHODS

Study site, design and population

This clinical study was a hospital-based, cross-sectional study, conducted at the Sekou Toure Regional Referral Hospital (STRRH), a teaching hospital of the Catholic University of Health and Allied Sciences, in Mwanza, Tanzania. The STRRH is found in the city of Mwanza, which is located on the southern shore of Lake Victoria in Northwest Tanzania. The city, which is at an altitude of 1140 m.a.s.l., has a population of about 1 050 000 people [22, 23]. Predominantly there is a tropical/subtropical climate with an average temperature of 22.6°C and an average rainfall of around 1000 mm/year [23]. The Lake Victoria region is an endemic area for malaria transmission with a peak during rainy season from February to May [3].

Patients were recruited at the POPD between August and December 2016. During this period, a total number of 1381 children were presented at the POPD, approximately a third with a history of fever (HOF). Children aged between 1 month and 12 years with an axillary temperature of $\geq 37.5^\circ\text{C}$ at the time of screening were asked to participate in the study. Exclusion criteria included fever for more than 1 week, or the presence of signs of any emergency that needed immediate lifesaving procedures according to WHO guidelines [24].

Data collection

A questionnaire about demographics, clinical symptoms and the medical history of the children was completed. Clinical signs used in the questionnaire were based on the symptoms for malaria published by the Ministry of Health in Tanzania [25]. In addition, all children received a full body examination. A blood sample was taken to perform the mRDT and confirmatory malaria polymerase chain reaction (PCR). The diagnosis and treatment were documented according to the patient's files.

Laboratory procedures

A blood sample was obtained by finger pricks or in case of admission to the ward by venous blood puncture. The mRDT (NADAL[®], nal von minden GmbH, Moers, Germany) used as study mRDT was performed on-site with one part of the blood as an addition to the standard management. All tests used are rapid, qualitative and differential tests for the detection of histidine-rich protein II antigen of *P.falciparum* and Plasmodium lactate dehydrogenase of *Plasmodium vivax* in human whole blood. They provide an easy-to-use and reliable test in low resource settings where a confirmatory microscopy or PCR test is not feasible [3]. The other part of the blood was dripped onto filter cards (Whatman, GE Healthcare Europe GmbH, Diegem, Belgium), dried and then stored at room temperature in sealed bags containing desiccant sachets. These filter cards were later used to perform the confirmatory PCR. This testing was performed according to the procedure by Koliopoulos *et al.* (submitted to publication).

A total of 113/133 (85.0%) children received regular mRDT testing (Carestart, Access Bio Inc., Somerset, NJ, USA or Bioline, Standard Diagnostics Inc., Gyeonggi-do, Korea, both used as local mRDT). The POPD at the STRRH had no access to routine blood smear based malaria diagnostics.

All children included in the study went through a standardized diagnostic and treatment work-up. The results of the full body examinations and the mRDTs performed within this clinical study were provided to the local health care staff in order to support their decision-making process.

Ethical clearance

Ethical approval was obtained from the Joint Catholic University of Health and Allied Sciences/Bugando Medical Centre (CUHAS, Research Clearance Certificate No: CREC/109.2016) and the National Institute of Medical Research (NIMR, MR/53/100/462) of Tanzania. All guardians of the participants were informed in their language about the content of the study. In addition, written informed consent was obtained.

Statistics

Data entry was done using Microsoft Office Excel (©2017). Data analysis and graphics were done using IBM SPSS (Version 24). To describe metric variables, median and standard deviation were used and they were compared using *t*-test. A *p*-value of < 0.05 was considered significant. A 95% CI was recorded. Tables and figures were done using Microsoft Office (©2017). PCR was taken as standard [26, 27] for the evaluation of the sensitivity and specificity of the mRDTs using receiver operating characteristic analysis.

RESULTS

Demographics

A total of 1381 patients were examined at the POPD of the STRRH. Approximately a third presented with a HOF (Fig. 1). A total of 133 met the inclusion criteria and participated in the study. The median age of the 133 children was 16 months (± 23.4) and 75/133 (57.8%) were male. The median axillary temperature was 38.4°C (± 0.75). 56/133 (42.1%) children were admitted to the pediatric ward.

Premedication

Among the study participants, 85/133 (63.9%) had already received a form of medication before being presented at the department. Although 58/133 (43.6%) were taking pain medication, in 30/133 (22.6%) cases antibiotics had previously been administered and 15/133 (11.3%) had received antimalarial medication before presenting at the department. Most common sources of antibiotics and antimalarial drugs were, on enquiry, local dispensaries and 'left-overs' from relatives or neighbors.

Clinical presentation

Although all study participants presented with fever, 53/133 (39.8%) presented with a single extra symptom and 51/133 (38.3%) with multiple extra symptoms. The most common symptoms included vomiting in 51/133 (38.3%) cases, acute watery diarrhea (AWD) in 41/133 (30.8%) children and abdominal pain in 37/133 (27.8%) patients. Dysuria was reported in 15/133 (11.3%) of cases.

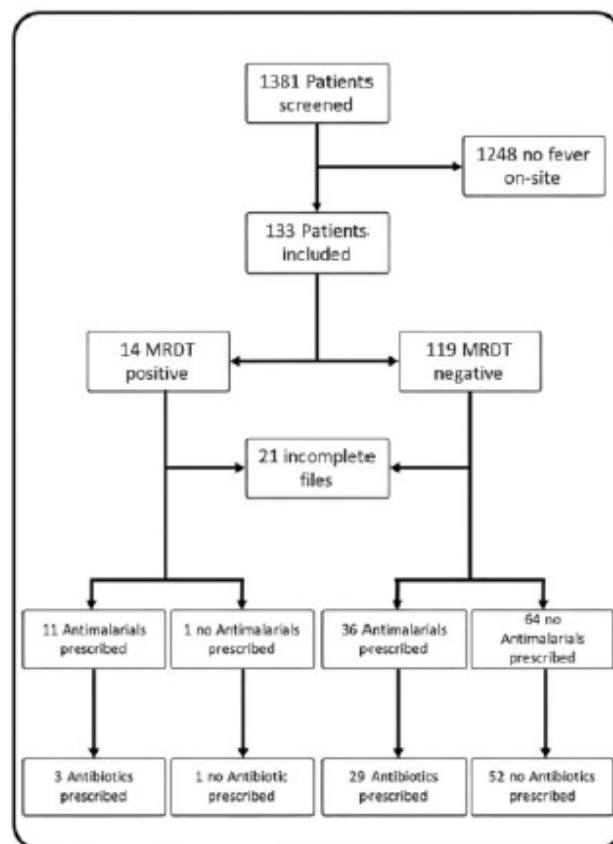


Fig. 1. Flowchart of the study population with a focus on antimalarial and antibiotic treatment.

Physical examination revealed that 73/133 (54.9%) children had signs of a respiratory tract infection (RTI), 38/133 (28.5%) had moderate or severe paleness, and 13/133 (9.7%) had organomegaly of the liver and/or spleen (Table 1).

Diagnosis

This study refers to the differential diagnoses the children received by the physicians in charge by the simpler term diagnoses. In 123/133 (92.5%) cases these diagnoses were documented in the patient files. Among the participants 24/133 (18.0%) had a single working diagnosis (WD), 95/133 (71.4%) had multiple working diagnosis. Malaria as a differential diagnosis was documented in 103/133 (77.4%) cases while all children ($n=133$) received malaria diagnostics by study mRDT (NADAL[®]). The locally provided mRDT was performed on 113/133 (%) patients.

Additional diagnoses were urinary tract infections (UTIs) in 60/133 (45.1%) patients, pneumonia in

Table 1. Demographic characteristics of the study population and premedication

	%	No. of patients	Missing data
Gender	Male 57.8%	77/133	–
	Female 42.2%	56/133	–
Age	Median 16 month, (SD $\pm$ 23.4)	133/133	–
Temperature in °C	Median 38.4 °C, (SD $\pm$ 0.75)	133/133	–
Admission	42.1%	56/133	–
Premedication	63.9%	85/133	10
Pre-antibiotics	22.6%	30/133	10
Pre-antimalarials	11.3%	15/133	10
Pre-pain medication	43.6%	58/133	10

Table 2. Symptoms of the study population

	%	No. of patients	Missing data
Single symptom	39.8%	53/133	–
Multiple symptoms	38.3%	51/133	–
Rash	10.5%	14/133	–
AWD	30.8%	41/133	–
Vomiting	38.3%	51/133	–
Dysuria	11.3%	15/133	–
Pain	49.6%	66/133	–
Pallor	No 71.4%	95/133	–
	Moderate 19.5%	26/133	–
	Severe 9.0%	12/133	–
Dehydration	8.3%	11/133	–
Oedema	4.5%	6/133	–
Organomegaly	9.7%	13/133	–
Signs for RTI	54.9%	73/133	–
Signs for meningitis	9.1%	12/133	–

25/123 (18.8%) cases and septicemia in 21/133 (15.8%) children. Since more than one differential diagnosis was provided in many cases the total number of diagnoses exceeds the number of patients, with the most common combination being that of malaria and UTI in 54/133 (40.6%) patients (Table 2).

Malaria diagnostics

Only children with fever were tested for malaria. A total of 103/133 children with complete documentation were provided with malaria as a differential

diagnosis. The study mRDT (NADAL[®]) was found to be positive in 14/133 (10.5%) tested patients (Fig. 1). In addition, 113/133 (85%) patients were tested with the locally available mRDT and 11/113 (9.7%) were tested positive. These 11 patients tested positive by means of the local mRDT were also found positive among the 14 tested with the study mRDT, whereas 3 patients found positive in the study mRDT had not previously been tested by means of the local mRDT.

The confirmatory PCR detected 14 positive malaria cases. However, only 13 of these cases were

found positive by study mRDT testing, whereas one positive mRDT result could not be confirmed by PCR. Six patients had a history of recent malaria infections. None of these patients tested positive in the mRDT or the PCR (Table 2).

Statistical analysis revealed that the study mRDT (NADAL[®]) had a sensitivity of 92.9% and a specificity of 99.2%. The mRDT (local) had a sensitivity of 88.9% and a specificity of 98.9%.

Treatment

In 108/133 (81.2%) cases medication was prescribed at the POPD. 85/133 (63.9%) children received antibiotics. A total of 47/133 (35.3%) were given antimalarial medication (Fig. 1). 32/133 (24.1%) children received a combined treatment with antibiotic and antimalarial compounds. Pain medication was prescribed to 74/133 (55.6%) children. In addition other medication, supplements and fluids were prescribed in a total of 46/133 (34.6%) children (Table 3). Treatment was based on the clinical diagnosis and mRDT. Further testing was only performed if a child was admitted to the ward.

Antibiotic distribution

A total of 85/133 (63.9%) children received antibiotic treatment. 37/85 (43.5%) patients received only one antibiotic agent, 23/85 (27.1%) children were administered two and 25/85 (29.4%) received a combination of three antibiotics.

Among the antibiotics, the most frequent prescribed classes were Ampiclox in (35%), gentamycin (26%) and cephalosporins (22%; Fig. 2). Most common antibiotic combinations were ampicillin + cloxacillin (Ampiclox) + gentamycin (24/133) and followed by ampicillin + cloxacillin (Ampiclox) (16/133).

Antimalarial medication and test qualities

The study mRDT (NADAL[®]) used on-site as the standard diagnostic tool was used also as reference for the following analysis.

Among the patients with documented treatment data, 12/111 (10.8%) were mRDT positive. However, 47/133 (35.3%) children received antimalarial medication. 11/47 (23.4%) patients who

Table 3. Summary malaria tests, results and treatment of the study population

	%	No. of patients	Missing data
MRDT (NADAL [®])	10.5%	14/133	–
MRDT (local)	9.7%	11/113	20
Malaria PCR	10.5%	14/133	–
Single WD	18.0%	24/133	10
Multiple WD	71.4%	95/133	10
WD malaria	77.4%	103/133	10
WD UTI	45.1%	60/133	10
WD RTI	6.1%	11/133	10
WD Pneumonia	18.8%	25/133	10
WD Anemia	9.0%	12/133	10
WD AWD	9.8%	13/133	10
WD septicemia	15.8%	21/133	10
WD meningitis	5.3%	7/133	10
Antibiotics	63.9%	85/133	21
Antimalarials	35.3%	47/133	21
Pain medication	55.6%	74/133	21
Other medication	34.6%	46/133	21

Distribution of Antibiotics prescribed

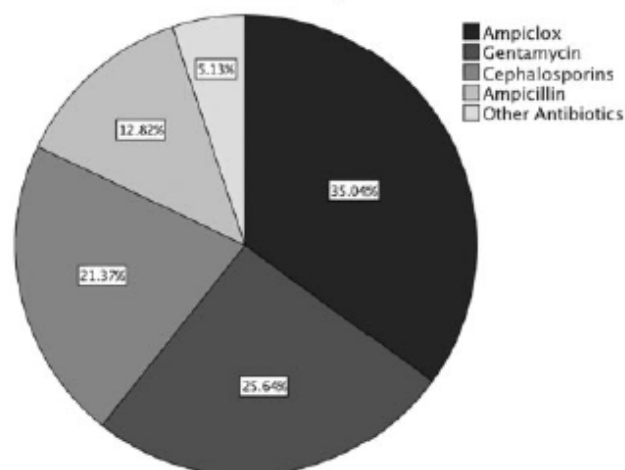


Fig. 2. Overview of the distribution of antibiotics prescribed among the study population.

received antimalarial medication were mRDT positive. According to the patient's file, one child with a positive malaria test did not receive any antimalarial drug prescription. 36/47 (76.6%) patients received antimalarial medication without a diagnostic proof for malaria infection.

Malaria predictors

Clinical data were analyzed to identify symptoms related to malaria infection. A confirmatory malaria PCR was used as reference. For most symptoms, there was no difference in both groups (PCR positive/PCR negative). Organomegaly, especially splenomegaly, was more common in the PCR positive group.

Overall, children with a positive malaria PCR had a higher average body temperature at a median of 39.2°C than those with a negative malaria PCR (median 38.4°C).

DISCUSSION

Over the last decades, the prevalence of malaria has been declining in Africa [2, 28]. Malaria remains one of the most common public health problems in Tanzania and one of the main causes for under-5 mortality in Africa [3]. According to the Ministry of Health in Tanzania the aim of an optimized malaria treatment is to ensure a safe and good quality with a focus on rational drug use in order to minimize drug resistance [3].

In relation to all children entering the POPD during the study period, malaria was detected in only 1.0% (14/1381) of cases. Verified by testing the malaria prevalence was 10.5% in this study. Our study underlines the decline in the malaria prevalence among febrile children that was shown by other reports presenting a decline malaria prevalence in children from around 25–50% in 2008 to be 14% in 2015/16 [3].

The Malaria report of Tanzania by the WHO shows higher rates of admissions, death and confirmed malaria cases among children in Tanzania [29]. At the same time, a study by Kilonzo *et al.* [30] showed malaria rates of 6% in adults presenting with febrile diseases to hospitals in Tanzania.

The Lake Victoria Region is an area with one of the highest malaria prevalence rates in Tanzania, with an accumulation in rural areas [31]. A map of the global malaria prevalence documents that countries surrounding Tanzania in the north-west and in the south-east are affected by higher rates of prevalence up to 50% [32].

Furthermore, it was demonstrated that mRDTs are a reliable and easy-to-use tool for malaria

diagnosis. They exhibit a high sensitivity (92.9%) and an excellent specificity (99.2%) when compared to conventional PCR.

Even though it has already been shown that the use of mRDTs improves the quality of malaria treatment [33] this study underlines that the problem of over-diagnosis and over-prescription remains eminent. Asümwe *et al.* [34] observed that there is only little trust in the tests among local health care workers in Africa. Our study supports this observation since more than 75% of patients received anti-malarial medication despite a negative test-result for malaria. Nevertheless, mRDT should be the first-line diagnostic test for every child entering a POPD with a HOF in low resource settings [1, 3, 31].

According to our experience mRDTs should be part of a vigorously enforced algorithm for children with HOF/suspected malaria [18]. Other studies among febrile children in Tanzania support this fact by showing a reduction of unnecessary treatments due to the use of an algorithm [35, 36]. Among the 133 study participants with fever as the main symptom only 113 local mRDTs were performed, showing an adequate but not ideal utilization of this diagnostic test, likely due to availability issues.

Malaria based on a clinical diagnosis correlates only very poorly with mRDT diagnosed malaria. Potentially malaria was included into differential diagnoses frequently to assure that this severe infectious disease is not overlooked, not taking into consideration the steep decline of actual malaria prevalence in recent years.

We found no symptoms that were specific for malaria infection. However, the presence of high fever ($\geq 39^\circ\text{C}$) was a good indicator (odds ratio 2.5). Therefore, malaria diagnosis should be based on diagnostic tests [1, 3].

Besides the over-prescription of antimalarial drugs, there is an even greater number of children (63.6%) that received antibiotics. The most frequently given clinical diagnoses all call for the use of antibiotics. However, while only 15/133 (11.3%) children reported any clinical signs for UTI, 60/133 (45.1%) patients were given UTI as a working diagnosis and 44/60 (73.3%) children received antibiotics.

This reveals that antibiotics were prescribed sometimes on suspicion, without specific pathogen detection.

Bacterial infections were found to be uncommon in febrile children with non-severe illness in Tanzania [13]. Fever in most febrile children originates from sources that do not need antibiotic treatment, predominantly viral infections [7]. Therefore, prescription of antibiotics to children with a negative malaria test often will not provide any benefit [7]. The high use of antibiotics and especially the use of multiple antibiotics are of great concern as multiresistant bacteria in Tanzania are on the rise [14, 37].

Notably, in an experimental vector model, Gendrin *et al.* [38] showed that a high use of antibiotics could lead to an increased malaria transmission by mosquitos. Blood, containing antibiotics and ingested by mosquitos, results in a disturbed gut microbiota in the vector. This leads to an increased pathogen survival in the vector and could therefore contribute to a higher transmission rate.

Ampiclox and Gentamycin were the most common antibiotic combination among the study population.

Children admitted to the POPD received already an antibiotic treatment in 30/133 (23%) cases originating from different sources. In antimalarials, it was shown that the private sector contributes to this fact [39].

During the study period, antibiotics in Tanzania were easily accessible without prescription and a large part of the population is not aware of possible side effects and long-term risks of antibiotic use. According to our own observations, the presence of pharmaceutical representatives may also contribute to the overuse of antibiotics. Vigorous advertisement and the provision of free samples were observed during the study period.

The new standard treatment guidelines that were published in January 2018 aim to improve the rational use of medicine and the quality of health care in Tanzania [25]. Guidelines like this will help to improve the quality of the health care system and contribute to a more rational use of antibiotics and antimalarials.

Additional diagnostics including quantitative C-reactive protein testing and access to viral testing would provide a way to rule out bacterial infections

among children with a negative mRDT [40]. This would help reduce the use of antibiotics but is yet not performed at the respective health facility.

As mentioned, the malaria prevalence is declining and febrile diseases in children in Africa are not very likely to be caused by severe bacterial infections [7]. Viral infections in general are responsible for most febrile diseases in young children and the symptomatology is often indistinguishable [7]. Apart from viral respiratory and gastrointestinal tract infections, other vector-borne diseases like dengue and chikungunya need to be considered as a cause for fever in children [41, 42].

For this reason, there is a need for further research into other causes for fever in children in the region, e.g. the collection of epidemiological data on the prevalence of arboviruses.

In the long-run tests need to be established that provide affordable point of care diagnostic for other causes of febrile diseases [43]. This would support local health workers in the diagnostic work-up and treatment decisions. Consequently, the use of antimalarial medication and antibiotics might be reduced [44, 45].

Limitations

This study was limited due to in part incomplete documentation and non-accessible patient files.

CONCLUSION

The study findings confirm a significant decline of malaria cases in the Lake Victoria region. However, when compared with other studies on adults or rural areas this study shows a high prevalence in children to an urban area of Tanzania. Still, febrile diseases in children are often attributed to a potential malaria infection due to its unspecific clinical presentation. Our findings strongly support the value of mRDTs as a reliable diagnostic tool with high sensitivities and specificities for the detection of a malaria infection. The discrepancy between the valuable results provided by mRDTs and the high prescription rates of antibiotics and antimalarials call for an enforced diagnostic and therapeutic algorithm. Since most causes of febrile diseases in children remain enigmatic, further epidemiologic studies are required to identify prevalent pathogens in the Lake Victoria Region.

REFERENCES

- World-Health-Organisation. World Malaria Report 2018. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> (18 December 2020, date last accessed).
- D'Acremont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J* 2010;9:240.
- Initiative USPsM. Malaria Operational Plan FY 2018. <https://www.pmi.gov/docs/default-source/default-document-library/malaria-operational-plans/fy-2018/fy-2018-tanzania-malaria-operational-plan.pdf?sfvrsn=5> (18 December 2020, date last accessed).
- Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, et al. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:119–27.
- Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. Art. No.: CD008122. DOI: 10.1002/14651858.CD008122.pub2.
- Harchut K, Standley C, Dobson A, et al. Over-diagnosis of malaria by microscopy in the Kilombero Valley, Southern Tanzania: an evaluation of the utility and cost-effectiveness of rapid diagnostic tests. *Malar J* 2013;12:159.
- D'Acremont V, Kilowoko M, Kyungu E, et al. Beyond malaria—causes of fever in outpatient Tanzanian children. *N Engl J Med* 2014;370:809–17.
- Hopkins H, Bruxvoort KJ, Cairns ME, et al. Impact of introduction of rapid diagnostic tests for malaria on antibiotic prescribing: analysis of observational and randomised studies in public and private healthcare settings. *BMJ* 2017;356:j1054.
- Bruxvoort KJ, Leurent B, Chandler CIR, et al. The impact of introducing malaria rapid diagnostic tests on fever case management: a synthesis of ten studies from the ACT Consortium. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:1170–9.
- Nkonya DN, Tarimo DS, Kishimba RS. Accuracy of clinical diagnosis and malaria rapid diagnostic test and its influence on the management of children with fever under reduced malaria burden in Misungwi district, Mwanza Tanzania. *Pan Afr Med J* 2016;25:48.
- Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, et al. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ* 2017;95:49–61.
- Kazaura M, Lugangira K, Kalokola F. Prescription practices for non-malaria febrile illnesses among under-5s in the Lake Zone, Tanzania. *Asian Pac J Trop Dis* 2016;6:759–64.
- Mtove G, Hendriksen IC, Amos B, et al. Treatment guided by rapid diagnostic tests for malaria in Tanzanian children: safety and alternative bacterial diagnoses. *Malar J* 2011;10:290.
- Joachim A, Moyo SJ, Nkinda L, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on admission among patients attending regional hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Res Notes* 2017;10:417.
- Seth Misago MD, Scott P, Joram B. Challenges in diagnosis of febrile illnesses in Tanzania in the era of declining malaria epidemiology. *AJRes Comm* 2015;3:88–110.
- Kiemde F, Spijker R, Mens PF, et al. Aetiologies of non-malaria febrile episodes in children under 5 years in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 2016;21:943–55.
- Hildenwall H, Amos B, Mtove G, et al. Causes of non-malarial febrile illness in outpatients in Tanzania. *Trop Med Int Health* 2016;21:149–56.
- D'Acremont V, Kahama-Marro J, Swai N, et al. Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malar J* 2011;10:107.
- Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2055.
- Njozi M, Amuri M, Selemani M, et al. Predictors of antibiotics co-prescription with antimalarials for patients presenting with fever in rural Tanzania. *BMC Public Health* 2013;13:1097.
- Gould E, Pettersson J, Higgs S, et al. Emerging arboviruses: why today? *One Health* 2017;4:1–13.
- Mwanza SP. Tanzania Population of Urban area 2019. <https://populationstat.com/tanzania/mwanza> (18 December 2020, date last accessed).
- Deutscher-Wetterdienst. Klimatafel von Mwanza (Muansa)/Victoria-See/Tansania. https://www.dwd.de/DWD/klima/beratung/ak/ak_637560_ktp.pdf (18 December 2020, date last accessed).
- Organisation WH. Emergency Triage Assessment and Treatment ETAT 2005. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43386/1/9241546875_eng.pdf (18 December 2020, date last accessed).
- Ministry for health cd, gender, elderly and children. Standard Treatment Guidelines and National Essential Medicines List Tanzania Mainland 2017. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23541en/> (18 December 2020, date last accessed).
- Johnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, et al. PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Microbiol* 2006;44:1087–9.
- Mahende C, Ngasala B, Lusingu J, et al. Performance of rapid diagnostic test, blood-film microscopy and PCR for the diagnosis of malaria infection among febrile children from Korogwe District, Tanzania. *Malar J* 2016;15:391.

28. Yman V, Wandell G, Mutemi DD, *et al*. Persistent transmission of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* species in an area of declining *Plasmodium falciparum* transmission in eastern Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007414.
29. World Health Organisation. World Malaria Report, United Republic of Tanzania 2010. https://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_tza_en.pdf (18 December 2020, date last accessed).
30. Kilonzo SB, Kamugisha E, Downs JA, *et al*. Malaria among adult inpatients in two Tanzanian referral hospitals: a prospective study. *Acta Tropica* 2014;134:95–100.
31. Ministry for Health Community Development, Gender, Elderly and Children. Demographic and Health Survey and Malaria Indicator Survey 2015/16. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr321/fr321.pdf> (18 December 2020, date last accessed).
32. Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, *et al*. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000–17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* 2019;394:322–31.
33. Mselle MI, Martensson A, Rotllant G, *et al*. Influence of rapid malaria diagnostic tests on treatment and health outcome in fever patients, Zanzibar: a crossover validation study. *PLoS Med* 2009;6:e1000070.
34. Asiimwe C, Kyabayinze DJ, Kyalisiima Z, *et al*. Early experiences on the feasibility, acceptability, and use of malaria rapid diagnostic tests at peripheral health centres in Uganda-insights into some barriers and facilitators. *Implementation Sci* 2012;7:5.
35. Keitel K, Kagoro F, Samaka J, *et al*. A novel electronic algorithm using host biomarker point-of-care tests for the management of febrile illnesses in Tanzanian children (e-POCT): a randomized, controlled non-inferiority trial. *PLoS Med* 2017;14:e1002411.
36. Rambaud-Althaus C, Shao A, Samaka J, *et al*. Performance of health workers using an electronic algorithm for the management of childhood illness in Tanzania: a Pilot Implementation Study. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96:249–57.
37. Mikomangwa WP, Bwire GM, Kilonzi M, *et al*. The existence of high bacterial resistance to some reserved antibiotics in tertiary hospitals in Tanzania: a call to revisit their use. *Infect Drug Resist* 2020;13:1831–8.
38. Gendrin M, Rodgers FH, Yerbanga RS, *et al*. Antibiotics in ingested human blood affect the mosquito microbiota and capacity to transmit malaria. *Nat Commun* 2015;6:5921.
39. Ladner J, Davis B, Audureau E, *et al*. Treatment-seeking patterns for malaria in pharmacies in five sub-Saharan African countries. *Malar J* 2017;16:353.
40. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, *et al*. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570–4.
41. Kajeguka DC, Kaaya RD, Mwakalinga S, *et al*. Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in north-eastern Tanzania: a cross sectional study among participants presenting with malaria-like symptoms. *BMC Infect Dis* 2016;16:183.
42. Im J, Balasubramanian R, Ouedraogo M, *et al*. The epidemiology of dengue outbreaks in 2016 and 2017 in Ouagadougou, Burkina Faso. *Heliyon* 2020;6:e04389.
43. Chipwaza B, Mhamphi GG, Ngatunga SD, *et al*. Prevalence of bacterial febrile illnesses in children in Kilosa district, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003750.
44. Van Hecke O, Raymond M, Lee JJ, *et al*. In-vitro diagnostic point-of-care tests in paediatric ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2020;15:e0235605.
45. Keitel K, Kilowoko M, Kyungu E, *et al*. Performance of prediction rules and guidelines in detecting serious bacterial infections among Tanzanian febrile children. *BMC Infect Dis* 2019;19:769.

2 Zusammenfassende Darstellung der Publikation

2.1 Hintergrund

Durch Moskitos übertragene, akut fieberhafte Erkrankungen stellen für Kinder in Sub-Sahara-Afrika ein ernstzunehmendes Risiko dar. Allein im Jahr 2022 starben in Zusammenhang mit Malariaerkrankungen weltweit 482,080 Kinder unter 5 Jahren [1]. Die globale Sensibilisierung für dieses Thema, nicht zuletzt durch verbesserte Aufklärung, hat zu vermehrten Präventivmaßnahmen und damit zu einem deutlichen Rückgang der Erkrankungshäufigkeit geführt [2].

Seit 2012 existiert eine Kooperation zwischen dem Bugando Medical Center in Mwanza, Tansania und der Universitätsmedizin in Mainz. Während dieser Zeit berichteten die Kolleginnen und Kollegen in Tansania immer wieder von Kindern, die mit unklaren fieberhaften Erkrankungen vorgestellt wurden und trotz fehlendem Nachweis auf Malaria behandelt wurden. Aus dieser Beobachtung entstand die Idee, dieses Patientenkollektiv zu erfassen und nach anderweitigen Ursachen für die fieberhaften Infekte zu suchen. Dabei wurde das Augenmerk unter anderem auf die Erfassung der Prävalenz von weiteren vektorbasierten, fieberhaften Erkrankungen, speziell Arboviren, gelegt. Bei arboviralen Infektionen finden sich ähnliche Symptome wie bei Infektionen mit Malaria [3]. Mit Hilfe dieser Prävalenzdaten sollte ein Multiplex-PCR-ELISA erstellt werden, um neben Malaria noch zahlreiche weitere Arboviren diagnostizieren zu können.

Das übergeordnete Ziel war die Etablierung eines verlässlichen und effizienten Point-of-Care Systems, welches die relevanten, zirkulierenden Erreger in der Viktoriasee Region erfassen sollte, um letztlich die Diagnostik und Therapie von Kindern mit malariaartigen, fieberhaften Erkrankungen in der Region zu verbessern.

Hierzu findet seit 2016 ein regelmäßiger personeller Austausch zwischen Tansania und Deutschland statt. Zahlreiche Doktorandinnen und Doktoranden waren seitdem im Rahmen der Datenerhebung vor Ort, sowie an der Auswertung in Deutschland und der Etablierung des Multiplex-PCR-ELISA beteiligt. Zeitgleich wurden zahlreiche Ärztinnen und Ärzte aus Tansania in Deutschland medizinisch weitergebildet und in den Auswertungsmethoden im Labor geschult.

Vor Ort fand die Datengewinnung in drei Krankenhäusern unterschiedlicher Größe statt: das Bugando Medical Center als Universitäre Einrichtung in Mwanza, das Sekou

Toure Regional Referral Hospital in Mwanza als städtisches Krankenhaus und das Sengerema Designated District Hospital als ländliches Krankenhaus.

Im Lauf der Jahre ergaben sich durch den großen geographischen Abstand und nicht zuletzt auch die kulturellen Unterschiede zahlreiche Herausforderungen. Hierbei entwickelten sich vor allem administrative Themen, wie das Einholen des Ethikvotums beim tansanischen Gesundheitsministerium und das Abstimmen des Vorhabens mit lokalen Autoritäten in den verschiedenen Krankenhäusern, gleich zu Beginn des Projektes zu Herausforderungen.

2.2 Erklärung des Eigenanteils an der Promotionsarbeit

Von der Zusammenarbeit der Unimedizin Mainz mit Tanzania erfuhr ich durch Prof. Dr. med. Stephan Gering. Die Thematik selbst hielt und halte ich nach wie vor für sehr relevant und auch ein Forschungsaufenthalt in einem anderen Land war für mich sehr attraktiv.

Zunächst habe ich mir durch eine ausführliche Literaturrecherche Hintergrundwissen erarbeitet. Meinem Aufenthalt in Tansania ging im Sommer 2016 eine mehrwöchige Einarbeitung in die Durchführung der Arbeiten vor Ort und die Materialauswertung im Labor in Mainz durch die Mitarbeitenden der Arbeitsgruppe „Pädiatrische Immunologie und Infektiologie“ voraus. Zudem war ich damit beschäftigt die formellen Voraussetzungen für das Projekt zu erfüllen. Insbesondere der Ethikantrag beim tansanischen Gesundheitsministerium entwickelte sich zur Herausforderung. Sowohl an der Bearbeitung der verschiedenen Anträge für die Ethik als auch an der Erstellung der Förderanträge für das Projekt war ich zusammen mit zwei weiteren Doktoranden, Philipp Koliopoulos und Tim Daniel, maßgeblich beteiligt. Vor und während des Aufenthalts war ich bemüht die tansanische Sprache, das Swahili, zu lernen. Zwar war das medizinische Personal vor Ort überaus kompetent in englischer Sprache, dennoch verschaffte mir die Kommunikation auf Swahili einen tieferen Einblick in die Arbeitsweise meiner Kolleginnen und Kollegen und erleichterte zuletzt auch die eigenständige Beziehungsarbeit mit dem Patientenlientel.

Mein Forschungsaufenthalt in Tansania begann Ende August 2016 und erstreckte sich bis Ende Dezember 2016. Dabei gelang es die verschiedenen Doktoranden mit kurzer Überlappung vor Ort einzusetzen. So habe ich durch Philipp Koliopoulos eine herausragende Einarbeitung vor Ort erfahren, wodurch nicht zuletzt die

Zusammenarbeit mit und das Vertrauen zu den Kolleginnen und Kollegen vor Ort bestärkt werden konnte. Später konnte auch ich vor dem gleichen Hintergrund mein bisher gesammeltes Wissen an meinen Nachfolger Tim Daniel weitergeben.

Die Datenerhebung zu meiner Population fand im Sekou Toure Regional Referral Hospital, einem kleinen städtischen Krankenhaus in Mwanza, statt. In der Ambulanz der Kinderklinik habe ich ein Kollektiv von insgesamt 1318 Patientinnen und Patienten untersuchen können. Hierbei betreute ich gemeinsam mit dem ärztlichen und pflegerischen Personal die Kinder. Der Umstand, durch ein ausländisches Teammitglied im klinischen Alltag begleitet zu werden, war für die allermeisten Kolleginnen und Kollegen im ersten Moment sicherlich sehr ungewohnt und überraschend. Über die Zeit überwog jedoch die Dankbarkeit für die Unterstützung in der Versorgung der Patientinnen und Patienten. So konnte ich 133 Kinder mit akut fieberhaften Erkrankungen in die Studie aufnehmen.

Konkret bestand meine Aufgabe vor Ort darin, die Kinder zu untersuchen, einen Fragebogen mit den Eltern zu bearbeiten und das Einverständnis der Eltern einzuholen. Hierbei waren neben meinen vorab erlernten sprachlichen Fähigkeiten die Übersetzungen des medizinischen Personals ins Englische hilfreich. Anschließend konnte ich mit Hilfe der Pflegekräfte Kapillarblut abnehmen und einen Malaria-Schnelltest durchführen. Zusätzlich habe ich kapilläre Blutproben gewonnen und auf Filterkarten getrocknet. Diese dienten der späteren Detektion von Erregern in Deutschland. Die Methode, Filterkarten zur Probengewinnung für die spätere Testung auf Malaria und Arboviren in Deutschland zu nutzen, wurde in der Arbeitsgruppe in Mainz kurz zuvor getestet und etabliert. Somit konnten die Proben ohne Beachtung von Kühlmöglichkeiten problemlos aufbewahrt und transportiert werden.

Die Zusammenarbeit mit dem ärztlichen Personal vor Ort gestaltete sich unkompliziert und stets auf Augenhöhe. Die Pflegekräfte hatten einen ausgeprägt dominanten Status in der Krankenhaushierarchie. Sie erwiesen sich dankbarerweise als sehr hilfsbereit und trugen maßgeblich zur Patientenakquise bei. Die erhobenen Daten und Ergebnisse der Malaria-Schnelltestung wurden dem medizinischen Personal mitgeteilt. Somit konnte die folgende Patientenversorgung unterstützt werden.

Insgesamt gestaltete sich die Versorgung vor Ort als sehr herausfordernd. Die geringen räumlichen und materiellen Ressourcen für die vielen Patienten stellten, sowohl für die Patientenversorgung als auch für die Datenerhebung meinerseits, eine große Herausforderung dar.

Neben der Kollektion der Blutproben für die spätere Auswertung in Deutschland war ein wichtiges Ziel zudem die Erhebung der demographischen und klinischen Daten. Hierbei wurde der Fokus auf die Symptome, die Arbeitsdiagnosen des ärztlichen Personals und die Therapie gelegt.

Im Anschluss an meinen Forschungsaufenthalt verbrachte ich weitere 3 Monate im Labor in Mainz, um die Blutproben der zuvor in Tansania gesammelten Filterkarten auszuwerten. Wesentlicher Fokus meiner Labortätigkeit war die Optimierung des Verfahrens zur Isolierung des Genmaterials aus den getrockneten Filterkarten und die Erweiterung des bestehenden „Tropen“ Multiplex-PCR-ELISAs. Die spezifische Auswertung der Filterkarten für Malariaerreger diente zudem als Kontrollgruppe für die Malaria-Schnelltestung im Paper. Die Verbesserung des Verfahrens und die Erweiterung der PCR wurde gemeinsam mit zwei weiteren Doktoranden und dem restlichen Team der Arbeitsgruppe durchgeführt. Die Auswertung der eigenen Proben mithilfe des Multiplex-PCR-ELISAs wurde von mir selbstständig durchgeführt.

Die Auswertung der klinischen Daten des Patientenkollektivs mit dem Fokus auf die Diskrepanz zwischen den Arbeitsdiagnosen und der folgenden Therapie war wichtiger Bestandteil meiner Arbeit. Dies sollte als Grundlage dienen, um die Notwendigkeit für weitere Forschung vor Ort und die Entwicklung der Point-of-Care Systeme aufzuzeigen. Meine Arbeit wurde unter dem Titel “Extensive Antibiotic and Antimalarial Prescription Rate among Children with Acute Febrile Diseases in the Lake Victoria Region, Tanzania” als Paper im Journal of Tropical Pediatrics 2021 publiziert. Die statistischen Auswertungen hierzu führte ich eigenständig aus. Auch verfasste ich das Paper als Erstautor selbstständig. Die weiteren Ergebnisse wurden mit meiner Co-Autorenschaft im Rahmen zweier zusätzlicher Publikationen veröffentlicht (siehe 2.4).

2.3 Bewertung der eigenen Arbeit

Die Ergebnisse des Papers bestätigen einen signifikanten Rückgang der Malariainfektionen in der Viktoriaseeregion. Fieberhafte Erkrankungen werden bei Kindern aufgrund der unspezifischen Symptome immer noch häufig ohne weitere Diagnostik mit einer Malariainfektion gleichgesetzt. Die vorgestellten Ergebnisse bestätigen den Stellenwert von Malaria-Schnelltests als zuverlässiges, diagnostisches Mittel mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer

Malariainfektion. Die Diskrepanz zwischen den zuverlässigen Ergebnissen der Malaria-Schnelltestung und der hohen Verschreibungsrate von Malariamedikamenten und Antibiotika zeigt die Notwendigkeit für die Implementierung eines diagnostischen und therapeutischen Algorithmus. Langfristig könnten so durch reduzierte Medikamenteneinnahmen die Nebenwirkungen und auch Resistenzentwicklungen reduziert werden.

Die Gewinnung der ersten klinischen Daten vor Ort hat die Grundlage für den weiteren Austausch gebildet. Gerade in der Anfangsphase eines solchen Projektes sind die Lerneffekte enorm und beeinflussen unmittelbar auch die Durchführung der weiteren Arbeiten. So konnte durch die gesammelten Erfahrungen im Bereich der Krankenhausstrukturen und der Hierarchien die Zusammenarbeit in den folgenden Einsätzen deutlich verbessert werden.

Auch die Grundlagen, die vor meinem Einsatz in der Region geschaffen wurden, waren und sind weiterhin für die gesamte weitere Arbeit wichtig. Hierbei ist sicherlich die Akquise der ersten Fördergelder, sowie die Begleitung des Ethikantrags beim tansanischen Gesundheitsministerium zu nennen.

Auch der persönliche Austausch mit dem tansanischen Kollegium und das Networking bilden eine essenzielle Grundlage für die über die Jahre fortgesetzte Zusammenarbeit.

Insgesamt erlauben es die im Rahmen meines Projektes zusammengetragenen Daten, einen Überblick über die Gesamtsituation vor Ort zu erlangen. Allerdings werden saisonale und regionale Unterschiede nicht abgebildet. Dies führt sicherlich zu einer reduzierten Aussagefähigkeit der von mir erhobenen Daten allein. Allerdings erlaubt perspektivisch das Zusammenführen der Daten aller Doktoranden im Gesamtkontext des Projektes ein deutlich genaueres Gesamtbild.

Die örtliche Distanz zwischen Tansania und Deutschland gestaltete sich stellenweise herausfordernd. Dies führte dazu, dass sich einige Schritte überdurchschnittlich lange hinzogen und auch zusätzliche Ressourcen benötigt wurden.

Auch die Etablierung eines gemeinsamen wissenschaftlichen Standards wird erst nach und nach durch die vielen Austauschprogramme und die Weiterbildung des tansanischen Gesundheitspersonal in Deutschland in der Klinik, als auch in den Laboren möglich gemacht. Hierbei profitieren beide Seiten enorm von dem fachlichen und persönlichen Austausch. Gerade im Kontext der Globalisierung und des

Klimawandels ist aus deutscher Sicht die Auseinandersetzung mit bisher nicht alltäglichen Erregern zukunftsweisend.

Insgesamt muss das Ziel eines solchen Projektes sein, die Situation des Personals und der Patientinnen und Patienten vor Ort zu verbessern. Gerade die anfängliche Erhebung der Daten ist für die einzelnen Kinder von einem begrenzten Nutzen. Die nach der Auswertung der Daten gewonnenen Erkenntnisse müssen deshalb neben weiteren Möglichkeiten zur Diagnostik in einer Leitlinie für das Personal vor Ort fließen. Somit kann dann auch die Versorgung der einzelnen Patientinnen und Patienten verbessert werden. Komplexe Verfahren zur Diagnostik müssen zudem an die Lebensrealität vor Ort angepasst werden und finanziell auch realisierbar sein.

2.4 Weitere Veröffentlichungen mit Co-Autorschaft

Die Arbeit “Multiplex-RT-PCR-ELISA panel for detecting mosquito-borne pathogens: Plasmodium sp. preserved and eluted from dried blood spots on sample cards” von Koliopoulos et al aus dem Jahr 2021 beschreibt das Verfahren zur Detektion von Malariainfektionen mittels Multiplex-PCR-ELISA aus Trockenblut auf Filterkarten. Hierbei wurde gezeigt, dass die Gewinnung von Trockenblut und Auswertung auch Monate später eine sichere und verlässliche Methode darstellt, um Malaria nachzuweisen. Zudem wurde der Multiplex-PCR-ELISA mit der Detektion von 9 Erregern vorgestellt. Hier zeigte sich, dass die serologische Detektion von Arboviren mittels PCR an den gewonnenen Proben aufgrund der kurzen virämischen Phase und der ausgeprägten Kreuzreaktivität zwischen den Antigenen deutlich erschwert ist.

- Koliopoulos P, Kayange N, Jensen C, Gröndahl B, Eichmann J, Daniel T, **Huth F**, Eckert T, Klamn N, Follmann M, Medina-Montaña GC, Hokororo A, Pretsch L, Klüber J, Schmidt C, Züchner A, Addo MM, Okamo B, Mshana SE, Gehring S. Challenges in Diagnosing and Treating Acutely Febrile Children with Suspected Malaria at Health Care Facilities in the Lake Mwanza Region of Tanzania. Am J Trop Med Hyg. 2023 Dec 26;110(2):202-208. doi: 10.4269/ajtmh.23-0254. PMID: 38150741; PMCID: PMC10859794.

In der Arbeit “Challenges in Diagnosing and Treating Acutely Febrile Children with Suspected Malaria at Health Care Facilities in the Lake Mwanza Region of Tanzania” von Koliopoulos et al aus dem Jahr 2021 wurde eine Studienpopulation von 751 Patientinnen und Patienten zusammengefasst und ausgewertet. Hierbei wurden die klinischen Daten der Kinder zusammengetragen und die verschiedenen Verfahren zur Malariadiagnostik verglichen. Es zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil für die Malariadiagnostik mittels PCR als auch für die Diagnostik mittels Malaria-Schnelltest

im Vergleich zu dem bisherigen Goldstandard des Blutastriches. Insgesamt konnte im gesamten Patientenkollektiv durch den Multiplex-PCR-ELISA keine Infektion mit Arboviren nachgewiesen werden. Dennoch zeigte sich über die gesamte Studienpopulation hinweg eine Überbehandlung mit Malaria-Medikamenten und Antibiotika.

- Koliopoulos P, Kayange N, Jensen C, Gröndahl B, Eichmann J, Daniel T, **Huth F**, Eckert T, Klamm N, Follmann M, Medina-Montaña GC, Hokororo A, Pretsch L, Klüber J, Schmidt C, Züchner A, Addo MM, Okamo B, Mshana SE, Gehring S. Challenges in Diagnosing and Treating Acutely Febrile Children with Suspected Malaria at Health Care Facilities in the Lake Mwanza Region of Tanzania. *Am J Trop Med Hyg.* 2023 Dec 26;110(2):202-208. doi: 10.4269/ajtmh.23-0254. PMID: 38150741; PMCID: PMC10859794.

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Nachdem die Daten veröffentlicht wurden, wurde die Malariadiagnostik an allen Studienorten angepasst und mittels Malaria-Schnelltestung durchgeführt. Eine Auswertung der sich daraus ergebenden möglichen Änderungen der weiteren medikamentösen Therapie ist im Rahmen des Projektes geplant.

Eine Optimierung des Multiplex-PCR-ELISA zur besseren Detektion von Arboviren befindet sich ebenfalls in Planung. Zudem werden im Bugando Medical Center in Mwanza Real-Time-PCR Geräte getestet.

Nach einer durch die Corona Pandemie vorübergehend erschwerten Zusammenarbeit findet nun erneut ein regelmäßiger personeller Austausch statt. Für die Zukunft ist geplant, die Partnerschaft weiter zu vertiefen. Es sollen weitere epidemiologische Daten und Proben gewonnen werden. Diese Proben sollen dann in Tanzania selbst mittels PCR ausgewertet werden. Langfristig soll eine Leitlinie für die Diagnostik und Therapie fieberhafter Erkrankungen bei Kindern in der Region etabliert werden. Zudem sollen die Malariaerreger sequenziert und auf Charakteristika, wie Artemisinin-Resistenzen, getestet werden.

Der weitere Plan sieht zudem vor, auf Basis der jetzigen Multiplex-PCR eine Loop-Mediated Isothermal Amplification zu entwickeln, um die diagnostischen Möglichkeiten in den abgelegenen, ländlichen Gesundheitszentren zu erweitern. Auch soll die Diagnostik ergänzt werden, zum Beispiel mit Dengue Schnelltests. Zudem wird über die Möglichkeit diskutiert, zusätzliche Proben, wie beispielsweise Nasen-Rachenabstriche, zu gewinnen, um weitere Erreger für fieberhafte Erkrankungen in Betracht ziehen zu können.

Um all dies zu verwirklichen, sollen sowohl weiterhin Doktorandinnen und Doktoranden Einsätze vor Ort wahrnehmen, als auch medizinisches Personal aus Tansania in Deutschland weitergebildet werden.

2.6 Angabe von Hilfsmitteln

Für die Verfassung dieser Arbeit stammen weitere Informationen aus den Veröffentlichungen meiner Mit-Doktoranden, sowie den gemeinsamen Teamsitzungen in der Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie und Infektiologie an der Universitätsmedizin Mainz. Die Teamsitzungen fanden während meiner aktiven Zeit im Labor wöchentlich statt. Aber auch nachdem ich nicht mehr für meine Auswertung im Labor tätig war, konnte ich über die Jahre regelmäßig Treffen der Arbeitsgruppe besuchen.

Die Personen, die mich bei den Laborarbeiten und bei der Probengewinnung vor Ort unterstützt haben, wurden bereits im Bereich des Eigenanteils an der Promotion genannt.

Bei der Verfassung des Papers waren mir im Rahmen von Korrekturlesen insbesondere Frau Dr. Britta Groendahl, Biologin aus der Arbeitsgemeinschaft in Mainz, und meine Ehefrau, Isabelle Huth, eine große Unterstützung. Die Verfassung des englischen Textes basiert auf meinen eigenen Englischkenntnissen, Online-Wörterbüchern (dict.leo.org und linguee.de) sowie der Unterstützung meiner Schwiegermutter Lisabeth Lang, britische Staatsbürgerin und Englischlehrerin.

2.7 Quellen

- [1] Unicef. Unicef Data [<https://data.unicef.org/topic/child-health/malaria/#:~:text=Nearly%20every%20minute%2C%20a%20child%20under%20five%20dies%20of%20malaria,under%205%20years%20of%20age>] (Aktualisiert 26.05.2024]
- [2] D'Acremont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J.* 2010;9:240
- [3] Hildenwall H, Amos B, Mtove G, Muro F, Cederlund K, Reyburn H. Causes of non-malarial febrile illness in outpatients in Tanzania. *Tropical medicine & international health : TM & IH.* 2016;21(1):149-56

2.8 Abkürzungsverzeichnis

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

ELISA: Enzym-linked Immunosorbent Assay

3 Fragebogen

#

Title: Prevalence of Dengue and Chikungunya Virus Infections in hospitalized children treated under the suspicion of Malaria infection at Bugando Medical Centre and Sekou Toure Region Hospital Mwanza, Tanzania, POPD Version

Thank you for participating in our study. I will read each question loud and wait for your response. For some questions I will also read loud some responses from which you can choose. Please take as long as you need to remember or think about your answer. If you need more clarification please tell us for further information. All your answers will be kept confidential and this questionnaire is anonymous.

1. Socio-demographic data.

QN	Code	Questions and Filters	Response
01	INTIN	<i>Research Assistant</i>	Research Assistant 1 Research Assistant 2
02	INTDT	<i>Date of interview</i>	 Day Month Year
03	FILE	<i>File number</i>	
04	PHONE	<i>Phone contact(s)</i>	
05	SEX	<i>Sex</i>	Male 0 Female 1
06	AGE	<i>Age</i>	Years and Months
07	ETHNIC	<i>What is your tribe background?</i>	☐ Sukuma Other ☐ Haya ☐ Massai
08	REGION	<i>Current Area of Living</i>	
			☐ Urine ☐ MRDT (Mainz) ☐ MRDT (Mwanza) ☐ FBP ☐ HB

2. Medical history

QN	Code	Question and filters	Response
09	CMEDICS	<i>Has the child already received any Medication because of the current disease?</i>	☐ Antibiotics ☐ Antimalarias ☐ Pain Medication ☐ Others _____
10	NSAID	<i>Has the child taken any NSAIDs in the last month? (Aspirin, Diclofenac, Ibuprophen)</i>	No 0 Yes 1
11	THROSKIN	<i>Prior throat or skin infections</i>	No 0 Yes 1
12	FHXSCD	<i>Is there any history of sickle cell disease in the family?</i>	No 0 Yes 1
13	VACCIN	<i>Vaccination-History (Has the participant ever travelled outside of TZ ?)</i>	☐ Vacc up 2 date ☐ Yellow Fever Vacc
14	CROND	<i>Does the child have any chronic diseases?</i>	☐ HIV ☐ SCD ☐ Syndrome ☐ Others _____

3. Present symptoms

QN	Code	Question and filters	Responses
15	RASH	<i>Rash (Localization ? Dermatographic Urticaria ?)</i>	No 0 Yes 1
16	DIARRHEA	<i>Diarrhea (How often per day)</i>	No 0 Yes 1
17	VOMITIN	<i>Vomiting</i>	No 0 Yes 1
18	XPAIN	<i>Does the child have any pain?</i>	Headache ☐ Retro orbital ☐ Muscles ☐ Joint/ Bone/ Back ☐ Stomach ☐

QN	Code	Question and filters	Responses
19	URINA	<i>Dysurie?</i>	No 0 Yes 1

4. Physical examination

QN	Code	Question and filters	Coding categories
20	PALLOR	<i>Pallor (Conjunctival examination)</i>	No 0 Mild/Moderate Pale 1 Severely Pale 2
21	DEHYD	<i>Dehydration (Tugor, Tears, Mucous membrane)</i>	No 0 Yes 1
22	EDEMA	<i>Bilateral pitting lower limb oedema or Eyelid Oedema</i>	No 0 Yes 1
23	HEPSPLEN	<i>Hepato- or Splenomegaly?</i>	No 0 Yes 1
24	PNEUM	<i>Signs for Pneumonia?</i>	No 0 Yes 1 _____
25	URINA	<i>Dysurie?</i>	No 0 Yes 1
26	MENENCE	<i>Signs for Meningitis or Encephalitis</i>	No 0 Yes 1 _____

5. Physical measurements/ Labs– for all patients

QN	Code	Question and filters	Coding categories
27	HGHTLENG	<i>Height/Length</i>	_____._____ Centimetres (cm)
28	WEIGHT	<i>Weight</i>	_____._____ Kilograms
29	NUTRISTAT	_____ cm / _____ kg <i>Weight for height/length:</i>	No malnutrition 0 Mild malnutrition 1 Moderate malnutrition 2 Severe malnutrition 3
		_____ months / _____ kg <i>Weight for age:</i>	
		_____ kg _	

QN	Code	Question and filters	Coding categories
		<i>BMI (≥ 5 Y): (cm)² –</i>	
31	GCS	<i>Pediatric Glasgow Coma Scale</i>	____ / 15
32	SPO2	<i>Saturation of O2 in room air</i>	____ %
33	TEMP	<i>Body temperature</i>	____ . ____ °C
34	RR	<i>Respiratory rate</i>	____ Breaths/minute
35	PR	<i>Pulse rate</i>	____ Beats/minute
36	BS	<i>Rapid Test for malaria (Mainz)</i> <i>(Mwanza)</i>	Negative (valid) 0 Positive (valid) 1 Negative (valid) 0 Positive (valid) 1
37	WD	<i>What is the working Diagnose?</i>	
38	PM	<i>Prescribed Medication</i>	
39	AORD	<i>Was he Patient admitted or discharged?</i>	☐ Admitted ☐ Discharged

6. Lab Results / Uristix

QN	Code	Question and filters	Coding categories
40	URISTIX	<i>Dipstick urinalysis</i> Date:	Glucose pH Bilirubin Proteins Ketone Urobili Spezif. Gew. Nitrit Blood Leucocytes

In case of admission

7. Discharge data

QN	Code	Questions and Filters	Coding Categories
41	DOD	<i>Date of discharge or death</i>	____ ____ ____ Day Month Year

QN	Code	Questions and Filters	Coding Categories
42	HOSPDUR	<i>Duration of hospital stay</i>	_ _ Days
43	DISCHDX	<i>Discharge diagnosis</i>	
44	INPTCOM	<i>In hospital outcome</i>	Alive 0 Dead 1
45	PHONE	<i>Are all contacts still operational at discharge?</i>	No 0 Yes 1
		<i>Are all contacts still operational at 1 month of discharge?</i>	No 0 Yes 1

4 Zusammenfassung

4.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Durch Moskitos übertragene, akut fieberhafte Erkrankungen stellen für Kinder in Sub-Sahara-Afrika ein ernstzunehmendes Risiko dar mit weltweit 482,080 malariabedingten Sterbefällen von Kindern unter 5 Jahren im Jahr 2022. Insgesamt sinken die Malariainfektionszahlen in den letzten Jahren aufgrund verbesserter präventiver Maßnahmen. Somit rücken andere Ursachen für Fieberhafte Erkrankungen bei Kindern in den Vordergrund.

Seit 2012 existiert eine Kooperation zwischen dem Bugando Medical Center in Mwanza, Tansania und der Universitätsmedizin in Mainz. Ziel dieser Kooperation ist es Ursachen für fieberhafte Erkrankungen bei Kindern in der Viktoriaseeregion zu untersuchen. Hierzu findet seit 2016 ein regelmäßiger personeller Austausch statt. Als Teil des gesamten Projekts wurden in dieser Arbeit von August 2016 bis Dezember 2016 in Mwanza, Tanzania klinische und epidemiologische Daten von Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen erhoben. Von insgesamt 1381 Kindern, die sich in der Ambulanz vorgestellt hatten, konnten 133 in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen Kindern wurde ein Malaria Schnelltest durchgeführt. Zudem wurden Blutproben zur Auswertung im Labor gewonnen.

10,5% dieser 133 Kinder waren Malaria positiv. Antimalaria-Medikamente erhielten 35,5% und Antibiotika 63,9%, wobei 24,1 % sowohl Antibiotika als auch Antimalaria-Medikamente erhielten. Trotz negativem Malaria Test erhielten 36 Patienten Antimalaria-Medikamente. Insgesamt zeigte sich eine deutliche Übertherapie mit Antibiotika und Antimalaria-Medikamenten.

Die weitere Auswertung der Blutproben erfolgte im Labor in Mainz. Hierbei wurde der durch die Arbeitsgruppe entwickelte „Tropen“ Multiplex-PCR-ELISA verwendet, um mögliche Arbovirale Infektionen als Ursache für fieberhafte Erkrankungen zu untersuchen.

Im engen zeitlichen Zusammenhang fanden weitere Forschungsaufenthalte in der Region statt. Diese weiteren Daten konnten in gemeinsamen Publikationen veröffentlicht werden. So konnten zusätzliche Themen, wie die Verwendung von Filterkarten als sichere Möglichkeit zur Aufbewahrung betrachtet werden und regionale und saisonale Unterschiede besser abgebildet werden.

Perspektivisch sollen im Rahmen des Projektes die Ursachen für fieberhafte Erkrankungen weiter untersucht werden, um einen Algorithmus zur verbesserten Diagnostik und Therapie für die Patienten vor Ort zu entwickeln.

4.2 Zusammenfassung auf Englisch

5 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Hiermit versichere ich, Philipp Florian Brixius Huth, dass ich die folgenden Anteile für die Erstellung der Publikationspromotion

„Umfang der Verschreibungsrate von Antibiotika und Malaria-Medikamenten bei Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen in der Viktoriasee-Region, Tansania“

selbständig erarbeitet habe:

- Methodenentwicklung (unter Berücksichtigung der Literatur)
- Promotionsskizze
- Literaturrecherche und -auswertung
- Datenerhebung und -aufbereitung vor Ort
- Proben und Datenverarbeitung in Deutschland
- Erstentwurf und Bearbeitung des Manuskripts
- Statistische Datenauswertung

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei allen Menschen, insbesondere den Kollegen und Kolleginnen, vor Ort in Tansania bedanken. Sie haben mir geholfen, ein für mich damals noch fremdes Land und eine fremde Kultur kennen und schätzen zu lernen. Durch ihre Mithilfe war es mir erst möglich, diese Studie durchzuführen. Ich bin als Mensch durch alle diese Erfahrungen vor Ort gewachsen und bereichert worden.

Mein besonderer Dank gehört Prof. Dr. Stefan Gehring für seine Ideen, die konstruktive Kritik, seine Motivation, die permanente Ansprechbarkeit, sowie seine außerordentliche Hilfe bei der Initiierung und Umsetzung des gesamten Projektes.

Weiterhin gehört mein Dank dem Team der Arbeitsgruppe Pädiatrische Infektiologie der Unimedizin in Mainz, vor allem in Person von Britta Gröndahl. Das ganze Team hat mir den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht und wesentlich zu dem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Philipp Koliopoulos und Tim Daniel bedanken, mit denen ich zusammen das Projekt in Tansania aufbauen durfte, und die auch in Deutschland wesentlich an der weiteren Umsetzung beteiligt waren.

Ich möchte mich aufrichtig bei Prof. Dr. Marylyn Addo für die wissenschaftliche Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken. Durch ihre Betreuung wurde es mir möglich, an diesem wunderbaren Projekt teilzunehmen.

Ebenfalls danke ich Mama Kilala. Ich hatte das Glück, während meines Aufenthaltes in Tansania bei ihr zu wohnen. Sie hat mir besondere Einblicke in die Menschen und die Kultur dieses Landes gewährt und somit maßgeblich zur erfolgreichen Durchführung beigetragen.

Ich danke meiner Ehefrau Isabelle Huth für ihre Mithilfe an dem Manuskript, das Korrektur lesen sowie die vielen konstruktiven Ratschläge.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich sowohl bei dieser Arbeit und auch während des kompletten Studiums nicht nur finanziell unterstützt haben.

7 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum:

Unterschrift: