

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Statistische Aufarbeitung von pädiatrischen Kohortenstudien
mit akut fieberhaften Erkrankungen in Tansania
im Zeitraum April 2016 bis März 2018“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jana Catharina Sachse
aus Kiel

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Forschungsfragen und Ziele der Arbeit	10
2 Literaturdiskussion.....	11
2.1 Studienort: Tansania.....	11
2.1.1 Allgemeines	11
2.1.2 Gesundheitliche Probleme im Kindesalter.....	12
2.1.3 Sichelzellkrankheit.....	13
2.1.4 Mortalität im Kindesalter	14
2.2 Moskitoübertragbare Erkrankungen in Afrika	14
2.2.1 Malaria	14
2.2.2 Arboviral übertragbare Erkrankungen	19
2.3 Methoden zur Diagnostik von Malariainfektionen	22
2.3.1 Mikroskopie	22
2.3.2 Malaria-Schnelltest	23
2.3.3 Dried Blood Spot, sog. „DBS“	24
2.3.4 Nukleinsäure-Amplifikationstests.....	24
3 Methoden.....	26
3.1 Projektbeschreibung	26
3.2 Studienorte	26
3.3 Patientenkollektiv	27
3.3.1 Einschluss- / Ausschlusskriterien	27
3.3.2 Definition: Malariafall	28
3.4 Diagnostische Methoden	28
3.4.1 Probenentnahme	28
3.4.2 Prozessierung der Filterkarten	28

3.4.3	Diagnostische Schnelltests.....	28
3.4.4	Multiplex-RT-PCR-ELISA	29
3.4.5	Biosicherheit	32
3.5	Statistische Auswertung	32
3.6	Ethik.....	33
4	Ergebnisteil.....	34
4.1	Patientenkollektiv	34
4.2	Befund	35
4.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	35
4.2.2	Impfstatus	37
4.2.3	Arbeitsdiagnosen	37
4.3	Diagnostik	37
4.3.1	Malariafall	37
4.3.2	Dicker Tropfen	38
4.3.3	mRDT	39
4.3.4	Vergleich des Testverfahren.....	40
4.4	Therapie.....	40
4.4.1	Prämedikation.....	41
4.4.2	Verwendete Medikamente	42
4.5	Malaria-positive Probanden	42
4.5.1	Saisonalität	43
4.5.2	Symptome und körperliche Untersuchung	44
4.5.3	Hämoglobinwert.....	45
4.5.4	Therapie	47
4.6	Nicht-malariabedingte Fiebererkrankungen.....	49
4.6.1	Arbeitsdiagnosen und Verschreibung antibiotischer Therapie	49
4.6.2	Verwendung Anti-Malaria-Medikation.....	50
5	Diskussion	51
5.1	Tansania: Fieber und Anämie.....	51
5.1.1	Anämie bei Malariaerkrankung und Sichelzellkrankheit	52
5.1.2	Fieberstudien in Tansania	54

5.2	Prävention.....	55
5.2.1	Vektorkontrolle.....	55
5.2.2	Impfung gegen Malaria.....	57
5.3	Medikamente	58
5.3.1	Zugang zu Medikamenten in Tansania	58
5.3.2	Vergleich der Studienorte	59
5.3.3	Entwicklung von Resistenzen	59
5.3.4	Entwicklung neuer Anti-Malaria-Medikamente	61
5.3.5	Einsatz antibiotischer Medikamente bei NMFI	61
5.4	Testsysteme	62
5.4.1	Aktuelle Empfehlungen.....	62
5.4.2	Goldstandard: Mikroskopie.....	63
5.4.3	Schnelltest-Verfahren	63
5.4.4	Nukleinsäure-Amplifikationstests.....	64
5.4.5	Ausblick: molekulare Testverfahren als POCT	65
5.5	Management von fieberhaften Erkrankungen.....	66
5.6	Arbovirale Erreger.....	69
5.6.1	Akut fieberhafte Erkrankungen in Tansania	69
5.6.2	Klimawandel und globale Entwicklungen	70
5.7	Fazit und Ausblick auf zukünftige Forschungen	71
5.7.1	Testmethoden.....	71
5.7.2	Vermeidung der Übertherapie	72
5.8	Diskussion der Forschungsfragen	73
5.8.1	Prävalenz von moskito-übertragbaren Erkrankungen in Mwanza	73
5.8.2	Sensitivität und Spezifität der Diagnoseverfahren.....	73
5.8.3	Medikation und Verschreibungsmuster	74
5.9	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis	76
7	Danksagung	88
8	Lebenslauf.....	89

Abkürzungsverzeichnis

ACT	artemisinin-basierte Kombinationstherapie
ALMANACH	Algorithm for the Management of Childhood illness
BMC	Bugando Medical Centre
BS	Blutausstrich
CHIKV	Chikungunya-Virus
DBS	Dried Blood Spot
DENV	Dengue-Virus
ePOCT	electronic Point-of-Care-Testing
Hb	Hämoglobin
HbS	Hämoglobin S
HRP2	histidinreiches Protein-2
IMCI	Integrated management of childhood illness
ITN	insektizid behandelte Moskitonetze
MAF	malaria-associated fever
mRDT	Malaria-Schnelltest
NASBA	Nukleinsäuresequenz-basierte Amplifikation
NMFI	non-malaria fever illness
ONNV	O'nyong-nyong Virus
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PfFNT	Plasmodium falciparum Format/Nitrit-Transporter
pLDH	Plasmodium-Laktatdehydrogenase
RT-Lamp	Schleifen-vermittelte isotherme Amplifikation
RVFV	Rifttalfieber-Virus
SCD	Sichelzellerkrankheit
SDDH	Sengerema Designated District Hospital
SFV	Semliki-Forest-Virus
SSA	Subsahara-Afrika
STRRH	Sekou Toure Regional Referral Hospital
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WNV	West -Nil- Virus
YFV	Gelbfiebervirus
ZIKV	Zikavirus
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Übersichtskarte von Tansania (mit einzelnen Regionen).....	12
Abbildung 2. Der zweiteilige Zyklus der Entwicklungsphasen von Malaria.....	16
Abbildung 3. Plasmodium falciparum-Inzidenz aller Altersgruppen, 2005 (oben) und 2017 (unten).....	19
Abbildung 4. Geografische Verbreitung des Chikungunya-Virus (Stand: März 2022).	20
Abbildung 5. Prognostizierte Risikogebiete für Dengue-Epidemien in Tansania für 2050.	21
Abbildung 6. Koliopoulos et al. (2021). Gel-Elektrophorese der Multiplex-RT-PCR-Produkte. Positivkontrollen der neun vektorübertragenen Krankheitserreger (79). ...	30
Abbildung 7. Pipettierschema des ELISA für Positivkontrollen, grün = positiv (77). ..	31
Abbildung 8. Zusammensetzung der Studienpopulation.....	34
Abbildung 9. Hämoglobin-Werte entsprechend den PCR-Testergebnissen von Plasmodium spp.....	46
Abbildung 10. Prävalenz von niedrigem Hämoglobin bei Kindern in Tansania (nach Region).....	52
Abbildung 11: WHO. Hämoglobinwerte für die Diagnostizierung einer Anämie, sowie Einteilung des Schweregrads.....	53
Abbildung 12. Konzentrationsindex der Nutzung von ITN durch Kinder unter 5 Jahren in SSA.	56
Abbildung 13. Unterschiede der IMCI-Strategie und ALMANACH-Algorithmus, anwendbar bei Kindern (Alter: 2 Monaten bis 5 Jahre).....	68
Abbildung 14. Vorgehen nach ALMANACH-Algorithmus, anwendbar bei Kindern (Alter: 2 Monaten bis 5 Jahre).....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Humanpathogene Plasmodien-Spezies und artenspezifische Merkmale.	15
Tabelle 2. Studienorte und geschultes Personal zur Datenerhebung.	27
Tabelle 3. Verwendete Malariadiagnostik an den Studienorten.	29
Tabelle 4. Multiplex-RT-PCR-ELISA.	31
Tabelle 5. Studienpopulation mit Differenzierung der drei Studienstandorte.	35
Tabelle 6. Klinische Merkmale der Probanden in den Studienzentren.	36
Tabelle 7. PCR Ergebnisse Malaria und moskitoübertragbarer Erkrankungen.	38
Tabelle 8. Demografische Daten nach dem Ergebnis des PCR-Tests auf Plasmodium spp.	38
Tabelle 9. NADAL™-mRDT und Plasmodium spp. PCR-Testergebnisse.	39
Tabelle 10. Sensitivität und Spezifität von Malariatests im klinischen Einsatz.	40
Tabelle 11. Verschreibungsraten von Medikamenten an den verschiedenen Studienstandorten.	41
Tabelle 12. Prämedikationsraten an den verschiedenen Studienstandorten.	42
Tabelle 13. Malariaprävalenz während der jeweiligen Saison und die Raten der Malariabehandlung an allen Studienorten.	43
Tabelle 14. Malariaprävalenz während der jeweiligen Saison und die Raten der Malariabehandlung an allen Studienorten.	44
Tabelle 15. Klinische Merkmale der Patienten entsprechend den PCR-Testergebnissen von Plasmodium spp.	45
Tabelle 16. Klassifizierungstabelle (SPSS)*	47
Tabelle 17. Verschreibungsraten unter Berücksichtigung von Plasmodium spp. PCR-Testergebnissen.	48
Tabelle 18. Verschreibungsraten von Malariamitteln an den drei Studienorten.	48
Tabelle 19. Arbeitsdiagnosen und Behandlung mit Antibiotika bei NMFI.	50
Tabelle 20. Malaria-Prävalenz in verschiedenen Studien über Fieber auf dem tansanischen Festland.	54

1 Einleitung

Akut fieberhafte Erkrankungen gehören zu den wichtigsten Vorstellungsgründen in Gesundheitseinrichtungen im Kindesalter und sind einer der wesentlichen Gründe für Hospitalisierungen (1). Eine der weltweit bedeutsamsten Infektionskrankheiten ist Malaria mit schätzungsweise 200 Millionen Neuinfektionen pro Jahr in Endemiegebieten. Dabei treten 90% der Krankheitsfälle in Afrika auf. Etwa 600.000 Menschen sterben pro Jahr an den Folgen der Infektion (2-4). 70 % dieser Todesfälle betreffen Kinder unter 5 Jahren (5). Damit zählt die Malariainfektion zu den häufigsten Ursachen für Kindersterblichkeit in Endemiegebieten (6). In Deutschland stellt Malaria eine der wichtigsten importierten parasitären Erkrankungen dar, $\frac{3}{4}$ aller Infektionen werden allein aus dem afrikanischen Kontinent eingeschleppt (7).

Aktuell lässt sich ein Rückgang der Malariainfektionen verzeichnen, weshalb auch zunehmend andere moskitoübertragbare Erreger für fieberhafte Erkrankungen in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Zu den arboviralen Erregern zählt beispielsweise das Dengue-Virus, welches zuletzt 2019 zu einem Ausbruch in Tansania führte (8) und schwere, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen hervorrufen kann.

Grundsätzlich haben Kinder in Südostasien und in Afrika südlich der Sahara (SSA) das höchste Risiko im Kindesalter zu versterben. In diesen Regionen treten mehr als 80 Prozent der gesamten Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren auf (6). Tansania zählt als endemisches Gebiet für Malariainfektionen, vorherrschend ist dort die Malaria tropica, welche durch Plasmodium falciparum ausgelöst wird (9, 10). In Afrika verursacht diese Art der Protozoen über 99 % der Malariafälle, in Südostasien sind es 63 % (11). Das Risiko für einen komplizierten Verlauf der Malaria tropica ist bei Kleinkindern grundsätzlich erhöht (7).

Eine Malariainfektion von Differentialdiagnosen nur anhand Anamnese und körperliche Untersuchung abzugrenzen, ist schwer (12). Eine gezielte Diagnostik ist erforderlich, da die Krankheitssymptome unspezifisch und variabel sein können. Laborchemische Untersuchungen zeigen als Folge der Hämolyse gewöhnlich eine Thrombozytopenie oder Anämie. Diese sind aber nicht obligatorisch (7, 13). Um eine überflüssige medikamentöse Behandlung zu verhindern, ist es wichtig, den klinischen Verdacht mit einem zuverlässigen Testverfahren zu bestätigen (12). In der Diagnostik haben sich in den meisten endemischen Gebieten neben dem Goldstandard der

mikroskopischen Beurteilung von Blutaussstrichen vor allem Malaria-Schnelltests etabliert.

Der Beginn einer Therapie sollte zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen. Bei einer unkomplizierten Verlaufsform der Malaria tropica werden für drei Tage orale Medikamente (Atovaquon/Proguanil, Artemether-Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin) verabreicht, im Falle eines komplizierten Krankheitsverlaufes wird zunächst eine intravenöse Therapie über 72 Stunden mit Artesunat begonnen und entsprechende supportive Maßnahmen angewandt (7).

1.1 Forschungsfragen und Ziele der Arbeit

Ziel der statistischen Auswertung der pädiatrischen Kohortenstudien war die einzelnen Datensätze im Sinne der Vergleichbarkeit zu vereinheitlichen um vorherrschende Probleme rund um Diagnose und Therapie von malariaähnlichen fieberhaften Erkrankungen zu erfassen.

Die Studie und ihre Ergebnisse wurden anhand folgender Forschungsfragen ausgewertet:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von moskito-übertragbaren Erkrankungen bei Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen in der Mwanza Region?
2. Welche Sensitivität und Spezifität weisen die regional eingesetzten Diagnosemethoden auf?
3. Welche Medikation wird Kindern mit fieberhaften Erkrankungen präklinisch und klinisch verabreicht? Welche Unterschiede in Verschreibungsmustern können erfasst werden?

Das übergeordnete Ziel war einerseits zu einer Verbesserung und Vereinfachung der diagnostischen Methoden beizutragen. Andererseits soll die Datenbank zur Sensibilisierung des zielgerichteten Einsatzes von Medikamenten führen, um die Entwicklung von Resistenzen und Entstehung von Kosten für nicht notwendige Therapien zu vermeiden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Studienort: Tansania

2.1.1 Allgemeines

Das ostafrikanische Land Tansania hatte im Jahr 2012 eine Gesamtbevölkerung von 44,9 Millionen Menschen, von denen 42,5 % unter 15 Jahren und 13,3% unter 5 Jahren alt waren. Seit dem Jahr 1967 hat sich die Bevölkerung von 12,3 Millionen auf 57,6 Millionen im Jahr 2020 nahezu vervierfacht. Die jährliche Bevölkerungswachstumsrate liegt bei 3,1 %, in der Region Mwanza sogar bei 4,1%. Die kombinierte Lebenserwartung von Menschen aus Tansania bei der Geburt liegt bei 66 Jahren. Das Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2021 betrug 70 Milliarden US-Dollar (14), im Vergleich dazu betrug das Bruttoinlandsprodukt in Deutschland in demselben Jahr 3,57 Billionen US-Dollar. Die Landessprache ist Kisuaheli, Englisch ist jedoch auch weit verbreitet und diente in Gesundheitseinrichtungen als angewandte Kommunikationssprache.

Die Region Mwanza, in der sich alle drei Studienorte befinden, liegt im nördlichen Tansania und am Südufer des Viktoriasees (s. Abbildung 1). In diesem Gebiet gibt es einen Niederschlag von durchschnittlich 1148,2 mm/ Jahr und jährliche Durchschnittstemperaturen von 18,7°C bis 27,9°C, was das ganzjährige Auftreten von Malariainfektionen begünstigt (15). Die Umgebungsbedingungen in der Nähe des zweitgrößten Süßwassersees der Welt sorgen möglicherweise für eine hohe Anzahl von Malaria-Vektoren in der Region (16).

TANZANIA



Abbildung 1. Übersichtskarte von Tansania (mit einzelnen Regionen).

Quelle: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS31/MIS31.pdf>, Zugriff am 23.10.2022 um 21.18 Uhr

2.1.2 Gesundheitliche Probleme im Kindesalter

Die häufigsten gesundheitlichen Probleme für pädiatrische Patienten sind Erkrankungen des Neugeborenen (z.B. Frühgeburten oder Geburtskomplikationen) und Infektionskrankheiten, wie zum Beispiel Pneumonien, Diarrhoen, Masern, Meningitiden oder eine akute Malariainfektionen. Das Auftreten von Mangel- bzw. Unterernährung verstärkt oftmals die Problematik. (6, 17).

Ein weiteres gesundheitliches Problem stellt die grundsätzlich hohe Prävalenz von Anämien in afrikanischen Ländern dar. Nach Schätzungen der WHO im Jahr 2011 hatten 61% der Kinder in Tansania eine Hämoglobinkonzentration <110 g/L und 1,5%

der Kinder eine Hämoglobinkonzentration <70 g/L (18). Die in den Jahren 2015 bis 2017 durchgeführten Datenerhebungen der WHO zeigten in den 16 teilnehmenden afrikanischen Ländern eine Prävalenz von 61% bei Kindern unter 5 Jahren. Von den Betroffenen hatten 25% eine leichte Anämie, 33% eine mittelschwere Anämie und 3% der Kinder eine schwere Anämie (1).

2.1.3 Sichelzellkrankheit

2.1.3.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff Sichelzellkrankheit (englisch: sickle cell disease, SCD) bezieht sich definitionsgemäß auf Erkrankungen, die pathophysiologisch durch Hämoglobin S (HbS) verursacht werden und zu einer hämolytischen korpuskulären Anämie führen. HbS ist eine Abweichung von dem erwachsenen Hämoglobin (HbA). Ursächlich dafür ist eine Punktmutation, die zu einem Austausch der Aminosäure Glutamat gegen Valin an Position 6 der β -Globin-Kette führt (19). Bei homozygoten Trägern kann es bereits im frühen Kindesalter zu Symptomen kommen. Im Gegensatz dazu haben heterozygote Träger meist einen asymptomatischen Verlauf, sind nichtsdestotrotz Überträger bei dem zugrundeliegenden Erbgang (20).

2.1.3.2 Prävalenz und Screening

Nach Schätzungen wurden im Jahr 2010 etwa 300.000 Kinder weltweit mit SCD geboren, fast 80% dieser Geburten in SSA (21). Die frühzeitige Diagnose von SCD erhöht die Überlebensrate, weshalb idealerweise eine Früherkennung mittels Neugeborenen-Screening erfolgen sollte, um betroffene Kinder noch vor dem Auftreten von Komplikationen zu detektieren (22). In der Vergangenheit ist die Mehrzahl dieser Kinder unerkannt in der frühen Kindheit verstorben. Ursächlich hierfür waren vermutlich der Mangel an frühzeitigen Screening-Untersuchungen und die daraus resultierende unterlassende Behandlung im Säuglingsalter. Da es in weiten Teilen des afrikanischen Kontinents bis heute keine Neugeborenen-Screenings gibt, liegen aktuell keine genauen Zahlen zu den Überlebensraten für SCD in SSA vor (23).

2.1.3.3 Schutz vor Malariainfektion

Taylor et al. schätzen, nach Durchführung einer Meta-Analyse aus 44 Studien, dass Kinder mit heterozygoten HbAS einen Schutz vor einer unkomplizierten Malariainfektion aufweisen. Im Gegensatz zu Kindern mit normalen Hämoglobin (HbAA) haben SCD-erkrankte Kinder eine um mehr als 90 % geringere Wahrscheinlichkeit an einer komplizierten Malaria tropica zu erkranken und haben

somit ebenfalls einen gewissen Schutz vor den Langzeitfolgen einer Malariainfektion (24). Über den konkreten Schutzmechanismus von HbS vor Malaria wird nach wie vor kontrovers diskutiert (25-27).

2.1.4 Mortalität im Kindesalter

Weltweit sind mehr als 80 % der Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren auf Erkrankungen des Neugeborenen und auf Infektionskrankheiten zurückzuführen. Die meisten Todesfälle im Kindesalter könnten durch wirksame Maßnahmen verhindert werden, die auch in ressourcenbeschränkten Umgebungen durchführbar sind (17). Dazu zählt unter anderem die zeitnahe und richtige Diagnosestellung. Bei Kindern unter fünf Jahren kann die IMCI-Strategie für eine integrierte Behandlung von Kinderkrankheiten angewandt werden, um eine ganzheitliche Beurteilung und ein sinnvolles Behandlungskonzept in den medizinischen Einrichtungen zu gewährleisten (28). Eine Weiterentwicklung ist der Algorithmus für das Management von Kinderkrankheiten (ALMANACH), welcher das Ziel verfolgt, die klinischen Ergebnisse zu verbessern und die Verschreibung von Antibiotika zu reduzieren (29). Die Erweiterung dieser bisherigen Ansätze stellt ein innovatives elektronisches Verfahren zur Verbesserung der zielgerichteten Behandlung von Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen dar, welches neben klinischen Parametern auch patientennahe Labordiagnostik (sog. ePOCT) einfließen lässt (30, 31).

2.2 Moskitübertragbare Erkrankungen in Afrika

2.2.1 Malaria

2.2.1.1 Definition und Arten

Malaria ist eine durch Protozoen übertragene parasitäre Erkrankung, die unbehandelt einen tödlichen Verlauf nehmen kann. Derzeit wird bei Menschen zwischen fünf humanpathogenen Arten differenziert, die sich hinsichtlich der Morphologie und der Krankheitssymptome voneinander unterscheiden: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* (11).

Tabelle 1. Humanpathogene Plasmodien-Spezies und artenspezifische Merkmale.

Plasmodien-Spezies	auslösende Erkrankung	Vorkommen / Charakteristische Merkmale
<i>P. falciparum</i>	Malaria tropica	v.a. Afrika, unregelmäßige Fieberschübe, Gefahr komplizierter Verläufe
<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	Malaria tertiana	v.a. Südamerika und Südostasien, Fieberschübe alle 48 Stunden, Rezidiv durch Hypnozoiten möglich
<i>P. malariae</i>	Malaria quartana	Ubiquitär, Fieberschübe alle 72 Stunden, Rekrudescenz möglich
<i>P. knowlesi</i>	Malaria quotidiana	v.a. Südostasien, von Affen auf den Menschen übertragene Zoonose, tägliche Fieberschübe

2.2.1.2 Übertragungswege

Die vektorielle Übertragung von Malariaparasiten, die während der Aufnahme von Blut durch eine infizierte weibliche Anopheles-Mücke erfolgt, ist der häufigste Übertragungsmechanismus (5, 32, 33). Es gibt allerdings noch weitere Übertragungsmöglichkeiten von Mensch zu Mensch, die zu einer Malaria führen können. Unter anderem die vertikale Übertragung von infizierten Müttern auf ihre ungeborenen Kinder (34, 35) und die horizontale Transmission von infizierten Blutspendern auf Empfänger der Transfusion (36, 37).

2.2.1.3 Pathophysiologie: zweiteiliger Entwicklungszyklus

Die Infizierung des Menschen mit Malaria erfolgt durch einen Insektenstich einer infizierten weiblichen Anopheles-Mücke, durch den Sporozoiten der Plasmodien in das Blut und lymphatisches System des Menschen injiziert werden. Die Sporozoiten gelangen über den Blutkreislauf in die Leber, wo die Umwandlung zu Schizonten und die asexuelle Vermehrung mit der Produktion von Merozoiten stattfindet. Die pathologischen Prozesse im Zusammenhang mit einer Malariainfektion und die damit verbundenen Symptome werden vorwiegend durch die asexuellen erythrozytären Stadien hervorgerufen (38, 39). Die ausgeschütteten Merozoiten befallen die Erythrozyten und werden dort zunächst zu unreifen Trophozoiten, die in Intervallen Hämozoin freisetzen und dadurch die typischen Fieberschübe auslösen. Über das Intermediärstadium des reifen Trophozoiten entwickeln sich Blutschizonten, die wiederum nach asexueller Replikation Merozoiten in den Blutkreislauf absondern und somit einen nächsten Entwicklungszyklus in Gang setzen. Nach einer Vielzahl dieser

Vermehrungszyklen entwickeln sich aus einigen Parasiten unreife Gametozyten. Diese verteilen sich ungehindert im Blutkreislauf und werden bei einem erneuten Stich durch eine Stechmücke aufgenommen. Im Mitteldarm der Stechmücke reifen die aufgenommenen Gametozyten über verschiedene morphologische Stadien zu begeißelten Keimzellen und fusionieren zu einer beweglichen Zygote. Es erfolgt die Entwicklung zu einer Oozyste in der Darmwand der Mücke, die ihrerseits Sporozoiten beinhaltet. Die Sporozoiten werden schließlich freigesetzt, welche die Speicheldrüsen der Stechmücke erreichen und so letztendlich auf einen neuen Wirtsorganismus übertragen werden (13, 39, 40).

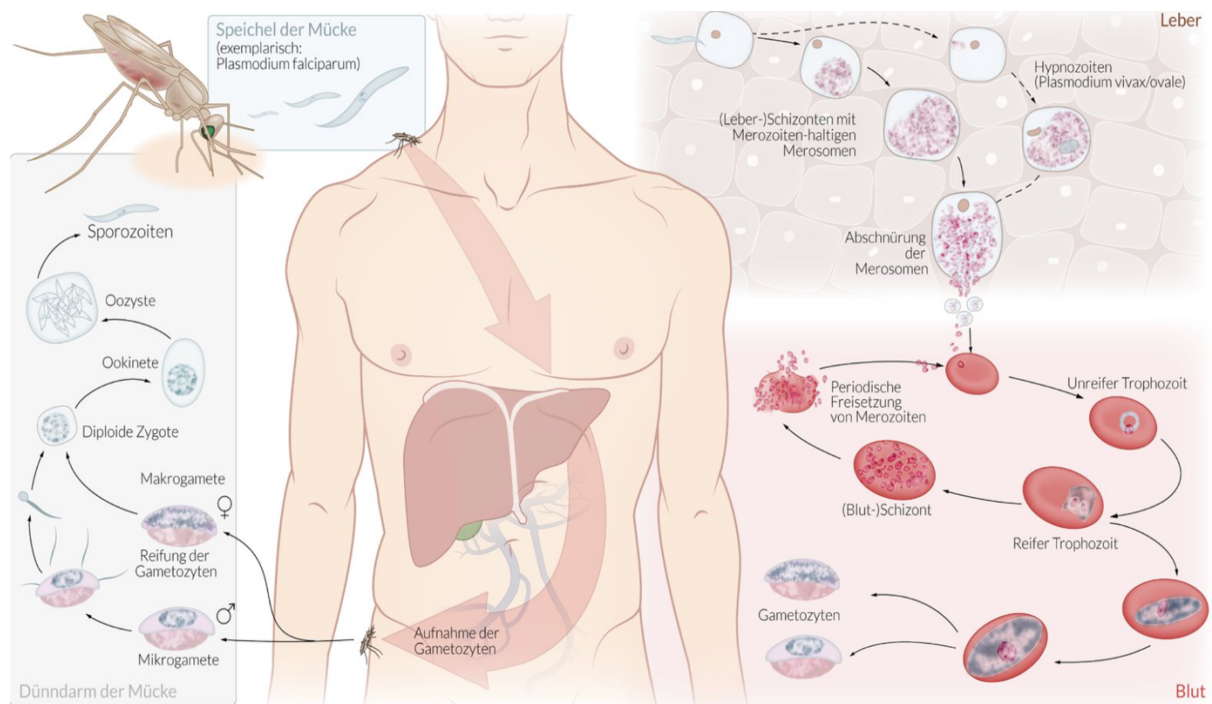


Abbildung 2. Der zweiteilige Zyklus der Entwicklungsphasen von Malaria.

Quelle: <https://www.amboss.com/de/wissen/Malaria/>, Zugriff am 27.08.2022 um 13.28 Uhr, (39).

2.2.1.4 Symptome und Komplikationen

Der Verdacht einer Malariainfektion begründet sich in endemischen Gebieten vor allem auf Fieber in der Anamnese. Weitere Anzeichen und Symptome einer Erkrankung sind unspezifisch und gehen oft mit einem ausgeprägten Schwächegefühl einher (28). Je nach Erreger tritt das charakteristische Fieber entweder unregelmäßig oder in einem bestimmten Rhythmus auf (s. Tabelle 1). Die begleitenden unspezifischen Symptome sind vielfältig und können Cephalgien, gastrointestinale Beschwerden, Hepato- / Splenomegalie, Arthralgien, Myalgien und/oder Husten sein.

Anzeichen für einen komplizierten Verlauf einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* sind beispielsweise Vigilanzminderung bis hin zu Krampfanfällen, Hypoglykämien (durch eine gestörte Glukoneogenese und erhöhten Glukoseverbrauch bei Fieber), schwere Anämien (Hb <6 g/dl), metabolische Azidosen (durch Erbrechen), Niereninsuffizienz oder Hyperparasitämien (>5 % Befall der Erythrozyten) (7).

Eine schwere Malariainfektion rechtfertigt grundsätzlich einen stationären Aufenthalt und bedarf einer zeitnahen Initiierung einer Therapie.

2.2.1.5 Malaria als tödliche Erkrankung

Laut dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2018 verstarben 266.000 Kinder in Afrika an der durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria tropica (1). Einem aktuelleren Bericht zufolge gab es im Jahr 2019 weltweit rund 229 Millionen Fälle und 409.000 Todesfälle (41). Etwa 90% der malariabedingten Todesfälle in der Altersgruppe der unter 5-Jährigen verschärft die hohe Mortalitätsrate in afrikanischen Ländern zusätzlich (10). Die Malariaprävalenz in der Region Mwanza bei Kindern im Alter von 6-59 Monaten lag im Jahr 2020 bei 8,1%, ermittelt durch Testungen mit einem Malaria-Schnelltest (SD BIOLINE Malaria Ag P.f) (15).

2.2.1.6 Ökonomische Aspekte

Fieberhafte Erkrankungen, insbesondere Malaria, stellen sowohl eine Gefahr für die Gesundheit des Einzelnen dar, haben aber auch Einflüsse auf die ökonomischen Strukturen des jeweiligen Landes. Die Kosten für die Malariabehandlung überschreiten die vorhandenen finanziellen Mittel der privaten und öffentlichen Haushalte.

Einem Bericht aus dem Jahr 2005 zufolge investieren die staatlichen Behörden in Tansania nahezu ein Drittel ihrer Gelder in die Bekämpfung der Malariainfektion (42). Im privaten Sektor sind die Ausgaben für Prävention und Behandlung von Malaria, insbesondere für die ärmeren Haushalte, eine wirtschaftliche Belastung (43). Chipwaza et al. zufolge war es vielen Personen im Rahmen ihrer Studie nicht möglich die Kosten für die medizinische Versorgung aufzubringen, so dass Selbstmedikation als kostengünstigere Option praktiziert wurde (44). Sowohl die Gefahr der sich wiederholenden Erkrankung an Malaria als auch die Überdiagnostizierung führen zu einer weiteren Verarmung. Eine im Jahr 2017 durch die Regierung veranlasste Querschnittsstudie in Tansania beschreibt eine Abnahme der Malariaprävalenz bei Zunahme der Bildung der Mütter sowie steigendem Wohlstand der Haushalte (45).

Es sollte daher ein grundsätzlichen Anliegen sein, die ökonomische Belastung für die individuellen Betroffenen als auch für die Gesundheitssysteme zu senken (46). Daher sind Investitionen in eine präzise Malaria-Diagnostik und eine adäquate Behandlung auf der Primärebene ausschlaggebend für die Optimierung der gesundheitlichen Bedingungen und für die Bekämpfung der Armut (47).

2.2.1.7 Vektor- / Expositionskontrolle

Seit der Einführung einer Bekämpfungsstrategie zur Verringerung der Malariamorbidity und -sterblichkeit (48) ist die Zahl der Erkrankungsfälle in Tansania deutlich zurückgegangen. Grund hierfür ist unter anderem eine stärkere Sensibilisierung der Bevölkerung für Malaria, des Weiteren eine Vektor- und Expositionskontrolle durch die Verteilung insektizid behandelter Moskitonetze (ITN) und das Besprühen von Innenräumen.

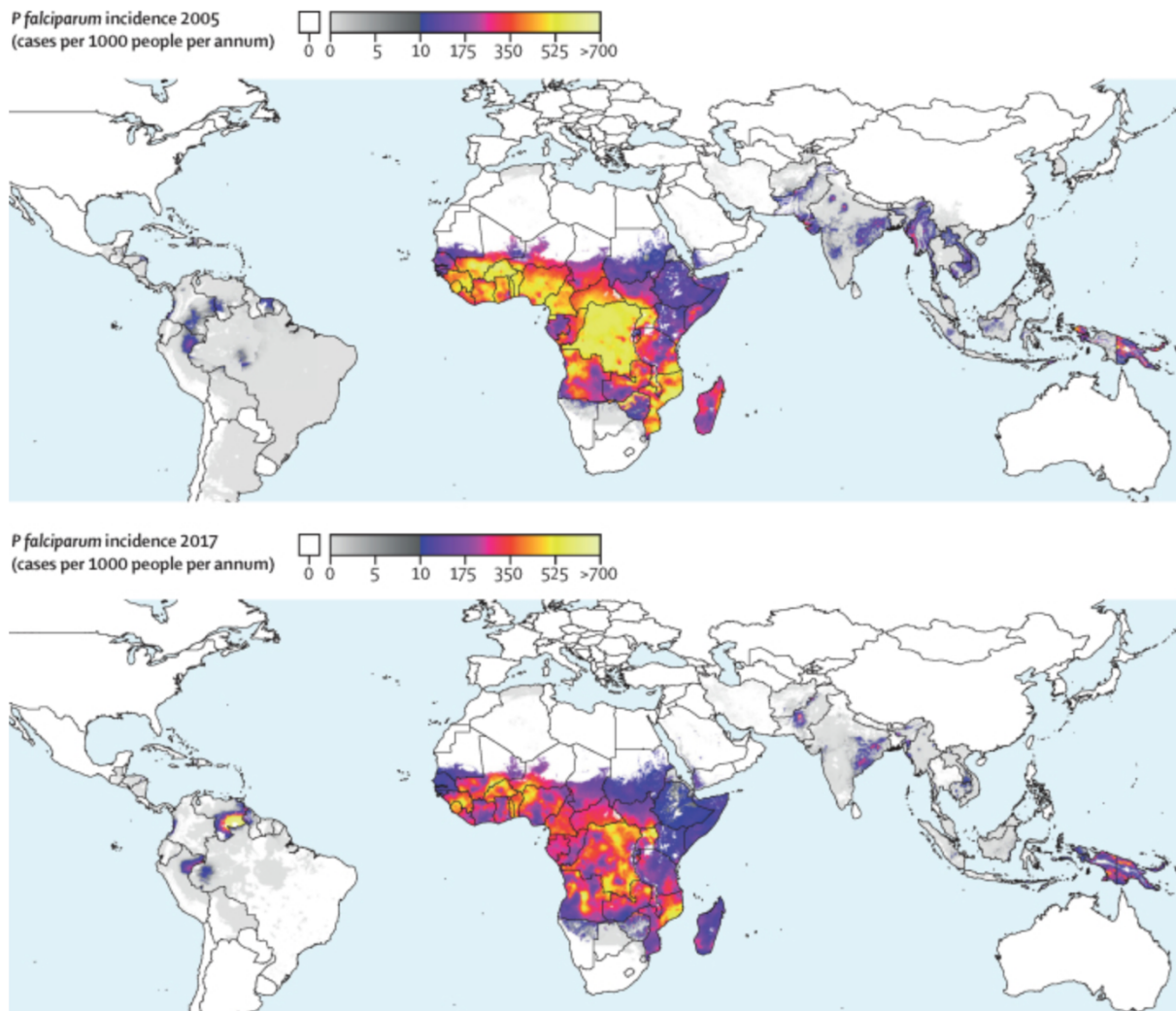


Abbildung 3. *Plasmodium falciparum*-Inzidenz aller Altersgruppen, 2005 (oben) und 2017 (unten).
 Quelle: Weiss et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet*. 2019, Zugriff am 23.08.22 um 14.44 Uhr (49).

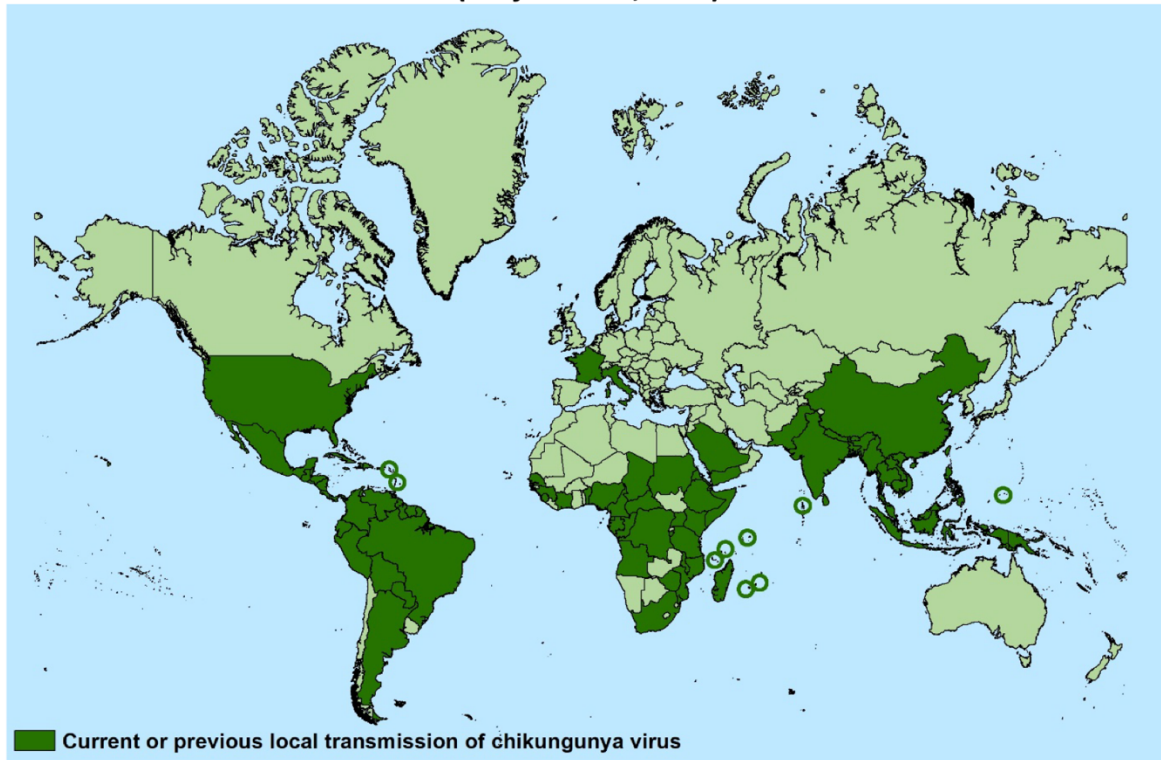
Ergänzend wirkt sich die Verwendung von mRDT, sowie die Einführung der Artemisinin-basierten Kombinationstherapie im Jahr 2006/2007 (ACT) positiv auf die Reduktion der Mortalität aus (10, 50, 51). Nach einer Studie aus dem Jahr 2015 hat sich die Prävalenz von Infektionen durch *Plasmodium falciparum* in den vergangenen 15 Jahren um die Hälfte verringert und es wird angenommen, dass seit dem Jahr 2000 etwa 663 Millionen Fälle durch die Bekämpfungsstrategie verhindert werden konnten (52). Die Inzidenztrends von *Plasmodium falciparum* wurden durch Weiss et al. (49) skizziert (s. Abbildung 3), verglichen wurden das Jahr 2005 mit dem Jahr 2017.

2.2.2 Arboviral übertragbare Erkrankungen

Im Vergleich hierzu sind Arboviren, wie beispielsweise das Dengue-Virus (DENV) aus der Familie der Flaviviridae oder das Chikungunya-Virus (CHIKV) aus der Familie der

Togaviridae, eine wachsende Gefahr und Verursacher von epidemieartigen Ausbrüchen auf dem afrikanischen, als auch auf dem amerikanischen Kontinent und in Europa (s. Abbildung 4) (53).

Countries and territories where chikungunya cases have been reported*
(as of March 2, 2022)



*Does not include countries or territories where only imported cases have been documented.

Abbildung 4. Geografische Verbreitung des Chikungunya-Virus (Stand: März 2022).

Quelle: https://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/Chik_World_Map_10-30-20-P.pdf, Zugriff am 27.08.2022 um 17.04 Uhr.

Die Anzahl der Ausbrüche von Dengue-Fieber in Tansania hat sich in den letzten fünf Jahrzehnten stetig erhöht und erreichte im Jahr 2019 mit 6837 Krankheitsfällen, darunter 13 Todesfälle, ihren bisherigen Höhepunkt. Wie Studien gezeigt haben, werden Patienten mit akuten Dengue-Infektionen oft fehldiagnostiziert und daher entweder mit Malaria-Medikamenten oder Antibiotika behandelt (8).

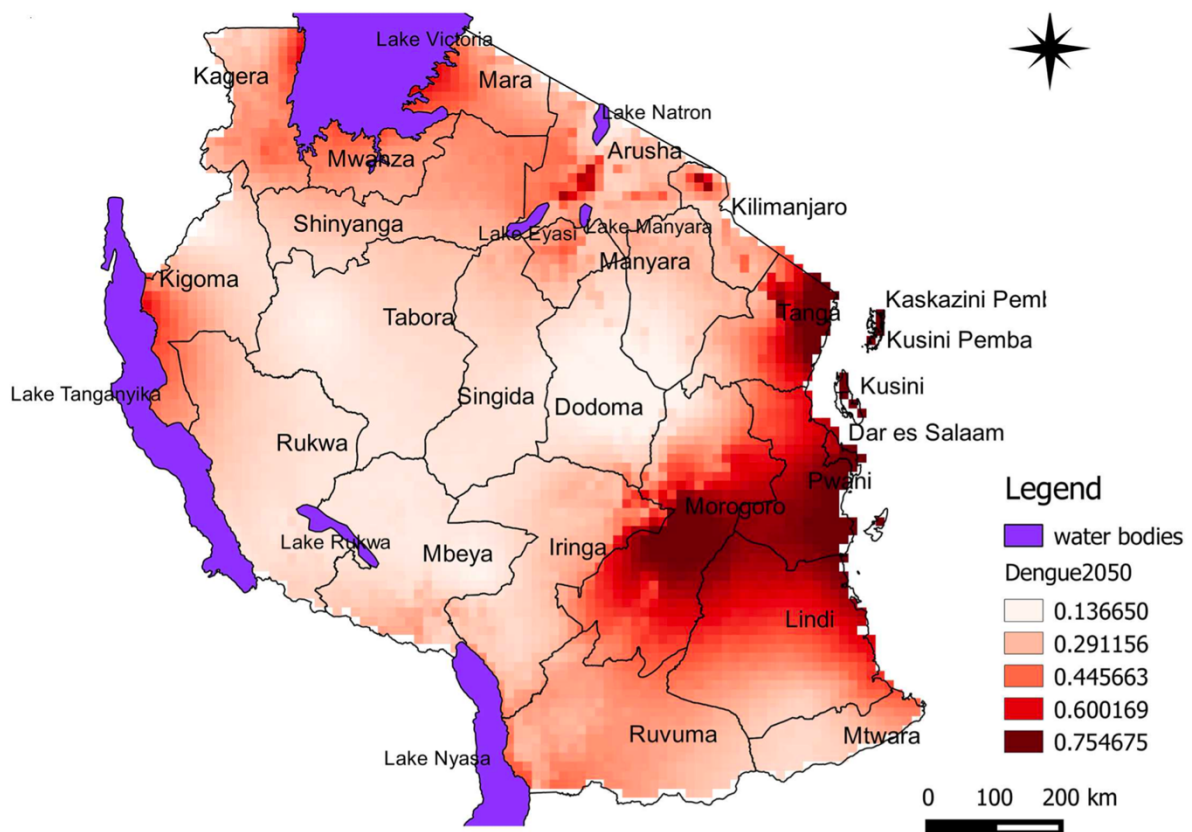


Abbildung 5. Prognostizierte Risikogebiete für Dengue-Epidemien in Tansania für 2050.

Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040426/> , Zugriff am 27.08.2022 um 17.08 Uhr, „Die Intensität der Farben kennzeichnet die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Dengue-Epidemie in dem betreffenden Gebiet“ (54).

Eine Abgrenzung von einer Infektion durch Plasmodien ist auf Grund der Ähnlichkeit der Symptome sehr schwierig. Die Hauptsymptome einer Infektion durch das Chikungunya-Virus sind Fieber, Hautausschlag und Arthralgien (55). Erkrankungen ausgelöst durch das Dengue-Virus sind ebenfalls gekennzeichnet durch Fieber, Cephalgien, retroorbitale Schmerzen, Myalgien und Arthralgie sowie einem makulopapulösen Hautausschlag (56). Grundsätzlich ist das häufigste Symptom Fieber, die Begleiterscheinungen sind meist grippeartige Symptome.

Der fortschreitende Klimawandel als auch der zunehmende internationale Tourismus und andere Einflussfaktoren wirken sich auf die Verteilung der Lebensräume der Vektoren aus und machen künftige Ausbrüche von arboviralen Krankheitserregern und die Entstehung von neuartigen Zoonosen in Afrika durchaus wahrscheinlich (56).

Im Gegensatz zur Malaria-Infektion oder dem O'nyong-nyong Virus, bei denen als Hauptüberträger der Erkrankung die Anopheles-Mücke zählt (40), handelt es sich bei den Vektoren der anderen arboviralen Erkrankungen um Stechmücken der Gattungen *Aedes* (unter anderem *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*) und *Culex* (beispielsweise *Culex pipiens* oder *Culex ritaeniorhyncus*) (56, 57). Die asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) zählt global zu den sich am stärksten verbreitenden invasiven Mosquitoarten, ist tagaktiv und kann sich sehr gut an neue klimatische Bedingungen anpassen (58).

Neben den bereits oben genannten Arboviren gibt es noch weitere Erreger, die zu der Gruppe der moskitoübertragbaren Erkrankungen zählen.

Zu der Familie der Flaviviridae zählen unter anderem auch das West-Nil-Virus (WNV), das Zikavirus (ZIKV), sowie das Gelbfiebervirus (YFV). Die letztgenannte Viruserkrankung ist eine impfpräventable Krankheit, die im Falle einer schwerwiegenden symptomatischen Infektion eine Letalität von 20% bis 60% erreicht und gegen die es keine spezifische Therapie gibt (59). Zu der Familie der Togaviridae, sogenannte Alphaviren, zählen des Weiteren das Semliki-Forest-Virus (SFV) und das O'nyong-nyong Virus (ONNV). Das Rifttalfieber-Virus (RVFV) zählt zur Familie der Bunyaviridae.

Die tatsächliche Verbreitung der arboviralen Erkrankungen kann in den Entwicklungsländern mangels geeigneter Diagnoseverfahren nicht erfasst werden. Grundsätzlich existieren wenige Berichte über die Krankheitslast (60).

2.3 Methoden zur Diagnostik von Malariainfektionen

2.3.1 Mikroskopie

Der direkte mikroskopische Nachweis von Plasmodien im Blutaussstrich (englisch: Blood Smear, BS) gilt bis heute als der Goldstandard für den Nachweis akuter Malariainfektionen. Die Einführung des mikroskopischen Nachweises von Krankheitserregern erfolgte im Jahr 1903, nachdem Ronald Ross im Jahr 1897 bereits die Übertragung durch Mücken nachgewiesen hatte (61, 62). Obwohl es heutzutage andere Methoden der Diagnosestellung gibt, ist die Mikroskopie anderen Verfahren hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft und Zuverlässigkeit überlegen (63). Ein weiterer Vorteil ist der Preis von ca. 0,20\$ pro Anwendung, womit das Testverfahren im Vergleich am preiswertesten ist (64).

Durch die Methode des dicken Tropfens können die einzelnen Plasmodiumarten eindeutig identifiziert, sowie sexuelle und asexuelle Stadien unterschieden und die Parasitendichte analysiert werden (65). Aus Beobachtungsstudien, welche im Süden Tansanias durchgeführt wurden, geht jedoch auch hervor, dass es mittels Mikroskopie häufig zu falsch positiven Ergebnissen und somit zu einer Überdiagnostizierung in 3 von 4 Fällen kommen kann (66). Mutmaßliche Gründe für die Fehldiagnostizierung sind falsch-positive Ergebnisse bei niedriger Parasitämie (67). Die Auswertung ist jedoch auch abhängig von dem Fachwissen des Mikroskopikers, der Verfügbarkeit von hochwertigem Equipment (Mikroskop, Färbereagenzien) sowie der Qualität der Ausstriche, da Artefakte durchaus Malariaparasiten ähneln können (64, 68, 69).

Frühere WHO-Leitlinien sprachen sich für eine präsumptive Behandlung von Malaria bei pädiatrischen Patienten aus (70). In den letzten Jahren wurde die Strategie zur Malariatherapie der WHO überarbeitet und setzt einen parasitologischen Test vor Beginn einer medikamentösen Therapie mittels ACT voraus (28, 41). Dennoch ist das Gesundheitspersonal in peripheren Kliniken unsicher, wie es mit pädiatrischen Patienten mit malaria-negativen fieberhaften Erkrankungen umgehen soll (71). Das Symptom „Fieber“ bei pädiatrischen Patienten im Säuglingsalter stellt aufgrund der höheren Mortalitätsrate in dieser Altersgruppe häufig ein "red flag"-Warnzeichen dar. Dies kann dazu führen, dass ein Rückfall in die bisherige Vorgehensweise der präsumptiven Therapie erfolgt (72).

2.3.2 Malaria-Schnelltest

Malaria-Schnelltests (englisch: malaria rapid diagnostic test, mRDT) sind ein anwenderfreundliches und zuverlässiges Diagnoseinstrument, das in verschiedenen Ländern der SSA bereits als patientennahe Routineuntersuchung vor Ort, sog. Point-of-Care-Testing, verwendet wird (73).

Die am häufigsten verwendeten Antikörper reagieren auf Aldolase, histidinreiches Protein-2 (HRP2) und Plasmodium-Laktatdehydrogenase (pLDH). Aldolase-Antikörper sind panspezifisch, wodurch eine Differenzierung zwischen den Plasmodium-Arten nicht möglich ist. Während die Antikörper gegen pLDH spezifisch für *Plasmodium falciparum* oder *Plasmodium vivax* sein können, ist HRP-2 ein sicherer Marker für *Plasmodium falciparum* (74).

Im Jahr 2009 hat das Nationale Malariakontrollprogramm in Tansania mRDTs, die das HRP2 als Antigenmarker nachweisen, als Routineverfahren für die Diagnostik von Malaria eingeführt und damit in zahlreichen Gesundheitseinrichtungen die mikroskopische Untersuchung abgeschafft (75). Im Vergleich zu anderen Verfahren kosten die Schnelltests, je nach Hersteller, von <1\$ bis 5\$ pro Anwendung und liefern am schnellsten Ergebnisse (64).

In Deutschland sollte aufgrund der Gefahr falsch-negativer Befunde die mikroskopische Diagnostik oder die Polymerase-Kettenreaktion (englisch: polymerase chain reaction, PCR) als Goldstandard fortgeführt werden (76).

2.3.3 *Dried Blood Spot, sog. „DBS“*

Getrocknete Blutproben haben sich als wertvolles Verfahren für die Konservierung von *Plasmodium falciparum*-positiven Proben erwiesen. In früheren Analysen der vorgelegten klinischen Daten wurde eine hohe Übereinstimmung mit Serumproben und eine langanhaltende Konservierungsfähigkeit dokumentiert. Die Konservierungsmöglichkeit für arbovirale Erreger war eingeschränkt (77).

2.3.4 *Nukleinsäure-Amplifikationstests*

Neben den konventionellen Diagnosemethoden wie der Mikroskopie und den RDTs bieten DNA-basierte Verfahren, wie beispielsweise das PCR-Testverfahren, eine weitaus höhere Sensitivität. Darüber hinaus ermöglichen sie den Nachweis von Mischinfektionen sowie eine genaue Differenzierung der Plasmodium-Arten (69). PCR-Testverfahren dienen in der Fachliteratur gerne als Referenzstandard bei der Überprüfung der Zuverlässigkeit anderer diagnostischen Methoden (78).

Mit Hilfe spezifischer Primer, Nukleotide und des Enzyms DNA-Polymerase gelingt bei der Polymerase-Kettenreaktion die Vervielfältigung von Nukleinsäuren. Dabei wird eine bestimmte Nukleinsäuresequenz in einer Reihenfolge von mehreren Zyklen unterschiedlicher Temperaturen vielfach kopiert und kann so detektiert werden (79).

Heutzutage gibt es verschiedene Ansätze von PCR-Verfahren, die potenziell alle als diagnostisches Verfahren zum Nachweis von Malariainfektionen eingesetzt werden können. Dazu zählen die konventionelle qualitative PCR, die quantitative Echtzeit-PCR, die verschachtelte PCR sowie die Multiplex-PCR (80). Mit diesen Methoden gelingt der Nachweis von 0,5-5 Parasiten/µl Blut (64).

Hinsichtlich der Zuverlässigkeit wurden zwischen den meistverwendeten PCR-Verfahren keine erheblichen Unterschiede festgestellt, weshalb keine der Methoden bevorzugt werden sollte. Die Nutzung der PCR ist jedoch mit hohen Kosten verbunden, kontaminationsanfällig und benötigt eine geeignete technische Ausrüstung sowie ausreichenden Zeitaufwand. Für den gezielten Einsatz in ressourcenlimitierten Gebieten ist für die POCT-Diagnostik ein schnelles Testergebnis von wesentlicher Bedeutung. Aus diesen Gründen hat sich der Einsatz der PCR-Methoden in endemischen und ressourcenlimitierten Malariagebieten bislang noch nicht etabliert (81-83).

Ein Diagnoseverfahren mit dem Potential zur POCT-Anwendung stellt die Schleifenvermittelte isothermale Amplifikation (LAMP) dar (64, 81, 84). Das LAMP-Verfahren hat den Vorteil, dass einerseits keine komplexen und empfindlichen Instrumente notwendig sind und zusätzlich weniger Energie und Zeit für den präzisen Nachweis einer Infektion aufgebracht werden muss. Jedoch ist diese Technologie anfällig für Kontaminationen und es besteht die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen durch nicht zielgerichtete Amplifikationen, was die Spezifität verringert (64).

Ein Hindernis für den Einsatz der Anwendung von PCR-Testverfahren in ressourcenarmen Gebieten stellt der aufwendige Transport und die Lagerung der PCR-Reagenzien bei Temperaturen von etwa -20° Celsius dar. Ebenfalls sind die Kosten für die Nukleinsäure-basierten Verfahren wesentlich höher als für die Mikroskopie. Die Preise von 1,50\$ bis 5\$ für LAMP-Verfahren sind jedoch vergleichbar mit den Kosten für Schnelltestverfahren. PCR-Verfahren bringen weitaus höhere Kosten von rund 10\$ - 20\$ pro Anwendung mit sich (64).

3 Methoden

3.1 Projektbeschreibung

In der hier vorgelegten Arbeit erfolgte eine retrospektive Datenanalyse einer pädiatrischen Kohortenstudie aus Tansania, Region Viktoriasee. Insgesamt sechs Studenten erfassten im Rahmen von gesundheitsbezogenen prospektiven Querschnittsstudien Daten von insgesamt 751 Probanden im Zeitraum von April 2016 bis März 2018. Die Patienteninformationen wurden anonymisiert dokumentiert und gemeinsam mit der erhobenen Labordiagnostik im Zuge dieser Arbeit zu einer Datenbank zusammengefügt und anschließend ausgewertet. Die vorgestellten Daten wurden teilweise bereits an anderer Stelle veröffentlicht (77, 85-87).

3.2 Studienorte

Pädiatrische Patienten wurden in drei Gesundheitseinrichtungen untersucht, darunter das Bugando Medical Centre (BMC), das Sekou Toure Regional Referral Hospital (STRRH) und das Sengerema Designated District Hospital (SDDH).

Patienten aus dem Universitätskrankenhaus BMC wurden mit einer vermuteten Malariainfektion ins Krankenhaus eingeliefert und routinemäßig erfolgte eine Blutausstrichuntersuchung nach Goldstandard.

Im STRRH, einem Lehrkrankenhaus der Universität, und im SDDH, einem im Jahr 1959 gegründetem peripheren Krankenhaus, wurden im Gegensatz dazu die pädiatrischen Patienten in einer Ambulanz untersucht und die Malaria-Diagnose wurde durch positive Testergebnisse im mRDT gestellt. Im STRRH wurde der Malaria-RDT nach der Untersuchung der Probanden durch das Gesundheitspersonal in einer räumlich vom Untersuchungsraum getrennten Laboreinrichtung durchgeführt. Im SDDH wurden der mRDT und die klinische Untersuchung in demselben Raum durchgeführt.

Tabelle 2. Studienorte und geschultes Personal zur Datenerhebung.

	Behandlung	Studenten	Zeitraum
Bugando Medicales Centre	überwiegend stationär	01 [Philipp Koliopoulos]	April 2016 – Dezember 2016
Sekou Toure Regional Referral Hospital	überwiegend ambulant	02 [Florian Huth]	September 2016 – Dezember 2016
		05 [Till Eckert]	Dezember 2017 – März 2018
		06 [Nele Klamm]	Januar 2018 – März 2018
Sengerema Designated District Hospital	überwiegend ambulant	03 [Tim Daniel]	März 2017 – Juli 2017
		04 [Marlene Hagemann]	Oktober 2017 – März 2018

3.3 Patientenkollektiv

Für das Forschungsprojekt wurden in den drei Kliniken die soziodemographischen Daten, klinische Daten und Blutproben von Probanden mit akut fieberhafter Erkrankung gesammelt. Zunächst wurden die Kinder und ihre Eltern über den detaillierten Ablauf der Studie aufgeklärt und die Erziehungsberechtigten unterzeichneten die schriftliche Einverständniserklärung. Zur Erhebung personenbezogener Angaben wurde ein Fragebogen verwendet, welcher im Verlauf der Studie modifiziert wurde. Im Anschluss erfolgten eine umfangreiche körperliche Untersuchung und eine Blutabnahme. Ebenfalls wurde sowohl die Prämedikation als auch Verschreibungsraten von Medikamenten dokumentiert. Die Dokumentation der Daten erfolgte anonymisiert.

3.3.1 Einschluss- / Ausschlusskriterien

Die Kinder stellten sich mit akutem hohem Fieber (Temperatur >38,0°C) vor und erfüllten ebenfalls die Kriterien einer vermuteten Malariainfektion nach WHO-Definition (28). Als Ausschlusskriterien zählten schwere Mangelernährung und akut lebensbedrohliche Erkrankungen, sowie die Notwendigkeit lebensrettender Maßnahmen.

3.3.2 *Definition: Malariafall*

Als Malariafall gilt in der folgenden statistischen Auswertung ein Kind, das sowohl die oben genannten Einschlusskriterien erfüllt als auch ein positives Malaria-PCR-Testergebnis hat.

3.4 **Diagnostische Methoden**

3.4.1 *Probenentnahme*

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Die gewonnenen Proben, sowohl Serummaterial als auch DBS auf Filterkarten, wurden zur weiteren Analyse verwendet. Die versendeten Filterkarten mit getrockneten Blutproben wurden anschließend in Deutschland analysiert. Die gesammelten Patienteninformationen und Blutproben wurden anonymisiert und mit einer spezifischen Identifikationsnummer versehen und archiviert.

3.4.2 *Prozessierung der Filterkarten*

Das Protokoll der Probenentnahme wurde bereits in früheren Veröffentlichungen beschrieben (77, 85). Die Whatman® 903-Proteinprobenkarten, die mit Patientenvollblut getupft waren, wurden getrocknet und nach einem bereits veröffentlichten Protokoll vorbereitet (88). Die Proben wurden gemäß den IATA- und ICAO-Vorschriften an die Universität Mainz, Abteilung für Pädiatrische Immunologie und Infektionskrankheiten, versandt. Das Verfahren zur Extraktion der pathogenen Nukleinsäuren aus den Probenkarten wurde von Koliopoulos et al. (77) festgelegt und umfasst standardisierte Stanzungen, sowie die Vermeidung von Verschleppungskontaminationen und eine Inkubation von 60 Minuten bei 72°C vortex.

3.4.3 *Diagnostische Schnelltests*

Diagnostische Laborergebnisse bzgl. Malariadiagnostik aus den jeweiligen Gesundheitseinrichtungen wurden erhoben und dokumentiert. Hierzu gehörten u.a. lokal verfügbare mRDTs sowie BS-Untersuchungen am BMC.

Der Malaria-Schnelltest NADAL™ Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test (nal von minden GmbH, Regensburg, Deutschland) zur qualitativen Antigen-Bestimmung wurde bei jedem Patienten durchgeführt. Weitere Malaria-Schnelltest, die zur Diagnostik herangezogen wurden waren der CareStart™ Malaria Pf/Pan Combo Test (American

Access Bio Inc., Somerset, NJ, USA) und der der Bioline™ Malaria Ag Pf/Pan Test (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA).

Tabelle 3. Verwendete Malariadiagnostik an den Studienorten.

	Testverfahren	Hersteller	Ort
BMC	Dicker Tropfen / Mikroskopie		
BMC, STRRH, SDDH	NADAL™ Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	nal von Minden GmbH	Regensburg, Deutschland
STRRH, SDDH	CareStart™ Malaria Pf/Pan Combo Test	American Access Bio Inc.	Somerset, NJ, USA
STRRH, SDDH	Bioline™ Malaria Ag Pf/Pan Test	Abbott Laboratories	Chicago, IL, USA

3.4.4 Multiplex-RT-PCR-ELISA

3.4.4.1 Etablierung der multivalenten PCR in Mainz

Nach den vorangegangenen Studien, die sich mit dem Dengue-Virus, dem Chikungunya-Virus und dem West-Nil-Virus befassten (Klüber J, 2016), wurde das Panel im Zeitraum von August bis November 2016 durch die Erkennung des Gelbfieber-Virus, des Zika-Virus, des Rift-Valley-Fieber-Virus und von Plasmodia-Arten erweitert (86). Anschließend wurde das Panel um O'nyong-Nyong- und Semliki Forest-Viren ergänzt (Medina-Montaña GC, 2017).

Für die Durchführung mussten zunächst Positivkontrollen für die jeweiligen Erreger ermittelt werden. Um diese auf ihre Wirksamkeit hin zu evaluieren, mussten geeignete Primer sowie Sonden aus der Literatur herangezogen werden.

Als Ergebnis entstand ein Multiplex-RT-PCR-ELISA-Panel für malariaähnliche Erkrankungen, das im Institut für Pädiatrische Immunologie und Infektionskrankheiten in Mainz, Deutschland, entwickelt und etabliert wurde (77). Dieses Verfahren wurde für alle Filterkarten und Seren der Patienten angewendet.

3.4.4.2 Durchführung der Testverfahren

Aus den Positivkontrollen wurden die notwendigen Nukleinsäuren isoliert, welche im Anschluss für die Amplifikation benötigt wurden. Bis zur weiteren Verwendung wurde das gewonnene Nukleinsäureisolat bei einer Temperatur von -20°C gelagert.

In einem nächsten Schritt wurden die verwendeten Primer und Positivkontrollen auf ihre Funktion untersucht. Das zugrunde liegende Protokoll wurde ursprünglich für respiratorische Krankheitserreger erstellt (89-91). Zur Aufdeckung von interferierenden Faktoren wurden gleichzeitig Negativkontrollen durchgeführt.

Es folgte eine Agarose-Gel-Elektrophorese, bei der die gebildeten Banden mit Hilfe eines UV-Transilluminators optisch sichtbar gemacht wurden. Da die Ziellängen der Amplikons bereits bekannt waren, konnte man anhand der Bandenbildung gegenüber dem Längenstandard abschätzen, ob das gewünschte Fragment dementsprechend amplifiziert wurde.

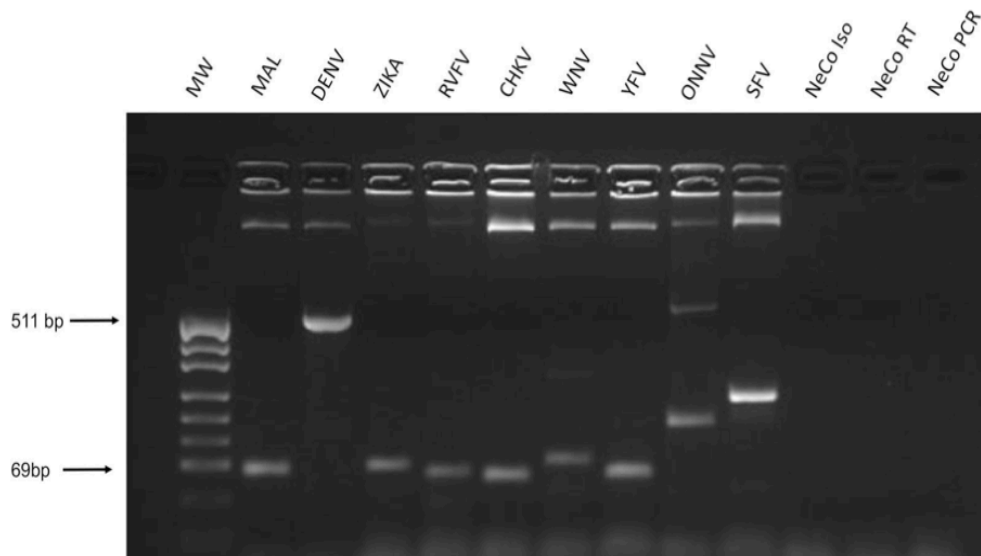


Fig. 2 Gel electrophoresis of multiplex-RT-PCR products. The nucleic acid isolated from each of nine vector-borne pathogens (positive controls) was amplified using the multiplex-RT-PCR, and the product of each reaction was subjected to 2% agarose gel electrophoresis. *MW* molecular weight marker pUC19 DNA/*MspI*, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA USA) and the following pathogens, *MAL* malaria, 99 bp, *DENV* Dengue virus, 511 bp, *ZIKA* Zika virus, 100 bp, *RVFV* Rift Valley Fever virus, 69 bp, *CHIKV* Chikungunya virus, 81 bp, *WNV* West Nile virus, 116 bp, *YFV* Yellow Fever virus (YFV 83 bp), *ONNV* O'nyong-nyong virus, 148 bp, *SFV* Semliki Forest virus, 230 bp, *NeCo Iso* negative isolation control, *NeCo RT* negative reverse transcriptase control, *NeCo PCR* negative primermix control

Abbildung 6. Koliopoulos et al. (2021). Gel-Elektrophorese der Multiplex-RT-PCR-Produkte. Positivkontrollen der neun vektorübertragenen Krankheitserreger (79).

Im Anschluss fand ein Enzymimmunoassay (ELISA-Hybridisierungsreaktion) zur Identifizierung der vervielfältigten Nukleinsäuren statt. Die RT-PCR und ELISA wurden

als Referenztestverfahren verwendet. Zur Überprüfung auf Reliabilität wurde das Testverfahren mehrmals wiederholt (77, 85).

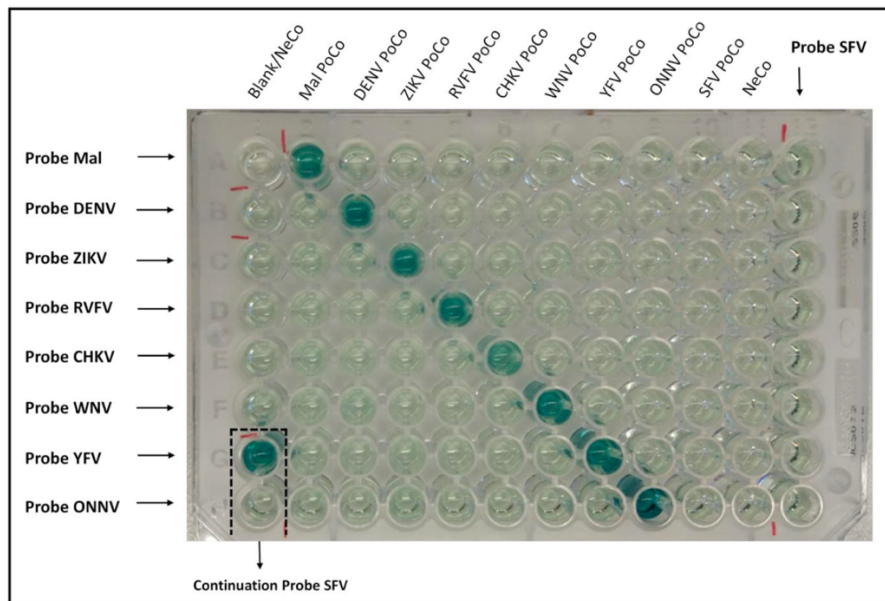


Abbildung 7. Pipettierschema des ELISA für Positivkontrollen, grün = positiv (77).

Das Ergebnis des Multiplex-RT-PCR-ELISA-Panels umfasst ein Spektrum, welches 9 durch Mücken übertragbare Krankheiten abdeckt, einschließlich eines hochempfindlichen Primer-Sets, das auf das 18S rRNA-Gen von Plasmodien abzielt (s. Tabelle 4) (92). Folgende moskitoübertragbare Erkrankungen sind mit diesem Testverfahren nachweisbar: humanpathogene Plasmodium-Spezies, Gelbfieber-Virus, West-Nil-Virus, Dengue-Virus, Zika-Virus, Semliki-Forest-Virus, Chikungunya-Virus, Rift-Valley-Virus und O'nyong-nyong-Virus.

Tabelle 4. Multiplex-RT-PCR-ELISA.

Erreger	DENV	WNV	ZIKV	YFV	SFV	ONNV	CHIKV	RVFV	<i>P. falciparum</i> <i>P. vivax</i> <i>P. malaria</i>
Familie	Flaviviridae			Togaviridae (Alphaviren)			Bunya- viridae	Malaria (<i>Plasmodium</i> <i>spp.</i>)	
	ARBOVIREN								PROTOZOA

Dem Prüfer des Multiplex-RT-PCR-ELISA waren die gesammelten klinischen Daten der Patienten und die Testergebnisse der mRDT und BS bekannt. Im Gegensatz dazu waren die Testergebnisse des Multiplex-RT-PCR-ELISA dem Ausführenden der POCT (mRDT oder BS) nicht bekannt.

3.4.5 Biosicherheit

Die Nukleinsäure des Krankheitserregers wurde in einer Sicherheitswerkbank der Biosicherheitsstufe 2 unter Einhaltung strenger Sicherheitsvorschriften isoliert und extrahiert. Jede Serie von 9 Proben enthielt eine Negativkontrolle (NaCl) zur Überwachung der Kreuzkontamination. Die Vorbereitung der PCR-Reagenzien und die Nukleinsäureextraktion wurden in verschiedenen Räumen durchgeführt. Am Ende jeder Prozedur wurden Terralin®-Flüssigkeit und UV-Licht (30 Minuten) verwendet, um eine Kontamination zu verhindern (93).

3.5 Statistische Auswertung

Die einzelnen Kohortendatensätze wurden zu einer Datenbank für die weitere statistische Auswertung zusammengefügt. Im ersten Schritt wurde überprüft, welche soziodemografischen, laborchemischen und klinischen Daten erhoben wurden. Diese Parameter wurden dann tabellarisch in einer Datenbank mit Hilfe von Microsoft Excel [Version 16.45] zusammengefügt und auf ihre Vergleichbarkeit überprüft und entsprechend formatiert.

Die Daten wurden mit Hilfe von drei Statistikprogrammen ausgewertet: SPSS 25, sowie SPSS 27 (IBM SPS Statistics, Armonk, New York, USA) und Sigma Plot 11 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Die Sensitivität und Spezifität der Malaria-Diagnostiktests (z. B. Blutausstrichmikroskopie oder mRDT) wurden anhand von einer Vierfeldertafel bewertet, in denen die Ergebnisse der einzelnen Tests mit denen verglichen wurden, die durch Multiplex-RT-PCR-ELISA an BS oder Blutproben desselben Patienten erzielt wurden. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden nach der Clopper-Pearson-Methode angegeben.

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Hämoglobin-Wert und Malaria-positiven Befunden wurde eine binär logistische Regression durchgeführt (abhängige Variable: PCR, unabhängige Variable: Hämoglobin-Wert). Diese Methode wurde gewählt, um die Korrelation der Variablen zu ermitteln und zusätzlich ihre Wahrscheinlichkeit der Vorhersagbarkeit zu analysieren.

3.6 Ethik

Das Forschungsprojekt und die damit verbundenen Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS) bewilligt. Des Weiteren wurde die ethische Genehmigung für die Studie beim National Institute of Medical Research (NIMR) von Tansania (MR/53/100/462) eingeholt, einschließlich einer Vereinbarung über den Daten- und Materialtransfer.

Im Rahmen der Forschungsarbeit wurden die anwesenden Familienangehörigen des Kindes zunächst in ihrer eigenen Muttersprache umfassend über die geplante Studie und die damit verbundenen Untersuchungen informiert. Ein Informationsblatt wurde in englischer sowie landeseigener Sprache ausgehändigt. Danach wurde die schriftliche Einverständniserklärung mittels Unterschrift der Erziehungsberechtigten eingeholt. War dies nicht möglich, wurde alternativ die Einwilligung mit Hilfe eines Stempelkissens durch einen Fingerabdruck der Betreuungsperson festgehalten. Wenn das Alter und der Gesundheitszustand des Kindes es zuließen, wurde auch das Kind um sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten.

Die ethische Genehmigung für den Transport von Seren- und Trockenblut-Proben sowie Austausch der anonymisierten Patientendaten wurde vom Institution Review Board der Katholischen Universität für Gesundheit und verwandte Wissenschaften (CUHAS), Bugando, Mwanza, eingeholt, nachdem sie von der pädiatrischen Abteilung des Bugando Medical Centre (BMC) im Januar 2016 geprüft und genehmigt worden war (CREC/109/2016).

4 Ergebnisteil

4.1 Patientenkollektiv

Zur Auswertung der Datensammlung wurden zunächst alle potenziell berechtigten Studienteilnehmer $n = 751$ berücksichtigt. Im Anschluss wurden die genannten Ein- und Ausschlusskriterien angewendet, somit ergab sich eine Anzahl von Studienteilnehmern $n = 698$ Studienteilnehmern für die Auswertung der Datenbank.

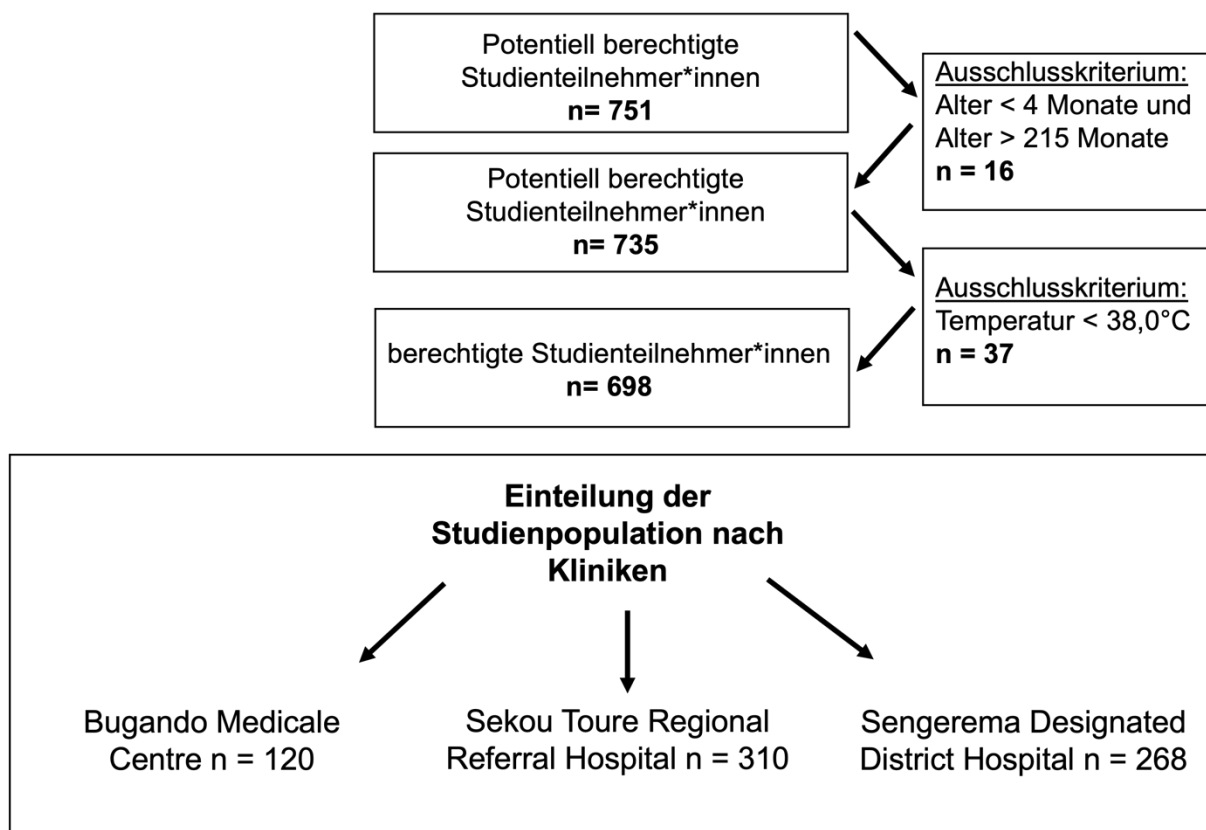


Abbildung 8. Zusammensetzung der Studienpopulation.

Tabelle 5. Studienpopulation mit Differenzierung der drei Studienstandorte.

	Anzahl	Geschlecht	Alter ^a [min - max]	Temperatur ^a [min - max]	Zeitraum
Bugando Medical Centre	n=120	♂= 63 (52,5%) ♀=57 (47,5%)	26 Monate [5m – 144m]	38,7°C [38,0 – 41,0°C]	April 2016 – Oktober 2016
Sekou Toure Regional Referral Hospital	n=310	♂= 184 (59,4%) ♀=126 (40,6%)	21 Monate [4m -144m]	38,5°C [38,0 – 41,0°C]	September 2016– März 2018
Sengerema Designated District Hospital	n=268	♂= 154 (57,5%) ♀=114 (42,5%)	17 Monate [4m - 108m]	39,0°C [38,0 – 41,5°C]	März 2017 – Juli 2018
Σ	n=698	♂= 401 (57,4%) ♀=297 (42,6%)	20 Monate [4m – 144m]	38,7°C [38 – 41,5°C]	April 2016 – März 2018

^a Median.

4.2 Befund

4.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die anamnestischen Daten wurden bei allen 698 für diese Studie in Frage kommenden Probanden von den jeweiligen Betreuern mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Darüber hinaus wurden alle Patienten durch geschultes Studienpersonal körperlich untersucht.

Mehr als die Hälfte der Probanden berichteten über Atemwegs- (58,2 %) und gastrointestinale Symptome (55,4 %). Weitere häufige klinische Befunde waren Blässe (38,1 %) und Schmerzen (32,4 %), gefolgt von Hepato- oder Splenomegalie (19,2 %) und Anzeichen einer Infektion des zentralen Nervensystems (14,0 %). Weniger häufig wurden Hautausschlag (10,7 %), Dehydratation (9,0 %) und Dysurie (8,9 %) gemeldet.

Die Prävalenz der klinischen Symptome unterschied sich je nach Studienort. Detaillierte Daten hierzu sind in Tabelle 6 aufgeführt. Im Allgemeinen wurden die klinischen Merkmale einer schweren Malaria (einschließlich Anzeichen einer

zerebralen Infektion, Blässe und Blutungen) häufiger bei Patienten festgestellt, die in der tertiären Gesundheitseinrichtung BMC vorgestellt wurden.

Tabelle 6. Klinische Merkmale der Probanden in den Studienzentren.

Klinisches Merkmal	Bugando Medical Centre	Sekou Toure Regional Referral Hospital	Sengerema Designated District Hospital	Σ
Symptome der Atemwege	52,5% [63/120]	73,5% [228/310]	42,9% [115/268]	58,2% [406/698]
Gastrointestinale Beschwerden	64,2% [77/120]	61,6% [191/310]	44,4% [119/268]	55,4% [387/698]
Pallor	50,8% [61/120]	44,5% [138/310]	25,0% [67/268]	38,1% [266/698]
Schmerzen	55,5% [66/119]	27,7% [86/310]	27,6% [74/268]	32,4% [226/697]
Hepato- und/oder splenomegalie	29,4% [35/119]	13,6% [42/309]	21,1% [56/265]	19,2% [133/693]
Anzeichen einer zerebralen Infektion	28,3% [34/120]	15,2% [47/310]	6,3% [17/268]	14,0% [98/698]
Hautausschlag	15,8% [19/120]	8,7% [27/310]	10,8% [29/268]	10,7% [75/698]
Dehydration	6,7% [8/120]	11,0% [34/310]	7,8% [21/268]	9,0% [63/698]
Anzeichen einer Harnwegsinfektion	13,3% [16/120]	6,8% [14/205]	8,6% [23/268]	8,9% [53/593]
Ödeme	19,2% [23/120]	4,5% [14/310]	1,9% [5/268]	6,0% [42/698]
Anzeichen für Blutungen	15,8% [19/120]	3,9% [12/309]	1,5% [2/133]	5,9% [33/562]

4.2.2 Impfstatus

Von 631 der 698 Studienteilnehmer wurden Angaben zum Impfstatus dokumentiert. 80,7% der Kinder waren entsprechend dem gültigen Impfkalender zum Zeitpunkt der Untersuchung geimpft (509/631), bei knapp 19,3% waren die Kinder unvollständig geimpft (122/631). Die Auskünfte basierten größtenteils auf Angaben von den Begleitpersonen.

4.2.3 Arbeitsdiagnosen

Folgende Arbeitsdiagnosen wurden bei 678 der 698 Probanden erhoben und – in absteigender Reihenfolge – differentialdiagnostisch zu Malaria (341/678, 50,2%) in Betracht gezogen: Infekt der oberen Luftwege (141/678, 20,8%), Pneumonie (136/678, 20,1%), Anämie (115/678, 17,0%), Harnwegsinfektion (112/678, 16,5%), Infektion des Magen-Darm-Traktes (90/678, 13,3%), Sepsis (45/678, 6,6%), Sichelzellanämie (31/651, 4,6%) und Meningitis (28/678, 4,1%).

4.3 Diagnostik

4.3.1 Malariafall

Es wurde ein m-RT-PCR-ELISA an Blutproben von allen 698 Personen durchgeführt. 137 Proben zeigten ein positives Testergebnis für den Nachweis von Plasmodium-Arten. Alle positiven Proben wurden anhand einer trivalenten PCR wiederholt getestet um zwischen *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium malariae* zu differenzieren.

Bei allen 137 Proben wurde das Vorliegen von *Plasmodium falciparum* nachgewiesen. Dementsprechend lag die Malaria-Prävalenz in unserer Kohorte bei 19,63 %. Die Malariaprävalenz war an allen Studienstandorten vergleichbar und lag zwischen 18,06 % im STRRH und 21,67 % im BMC. In keiner dieser Proben konnten Hinweise auf eine arbovirale Infektion festgestellt werden.

Tabelle 7. PCR Ergebnisse Malaria und moskitoübertragbarer Erkrankungen.

Erreger	Plasmodium falciparum	DENV	WNV	ZIKV	YFV	SFV	ONNV	CHIKV	RVFV
PCR positiv	137/698	0/698	0/698	0/698	0/698	0/698	0/698	0/698	0/698
Prozent	19,6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Plasmodium spp. PCR-positive Probanden waren mit einem Durchschnittsalter von 35 Monaten etwas älter als *Plasmodium spp.* PCR-negative Testpersonen. Die Geschlechterverteilung und die Körpertemperatur waren in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 8. Demografische Daten nach dem Ergebnis des PCR-Tests auf *Plasmodium spp.*

	Anzahl der Patienten	Geschlecht	Median: Alter [min - max]	Median: Temperatur [min - max]
PCR positiv	19.63% [137/698]	♂ = 56.20% [77/137] ♀ = 43.80% [60/137]	35 Monate [4 – 120 Monate]	38.80°C [38.0 - 41.5°C]
PCR negativ	80.37% [561/698]	♂ = 57.75% [324/561] ♀ = 42.26% [237/561]	16 Monate [4 – 144 Monate]	38.90°C [38.0 – 41.1°C]

4.3.2 Dicker Tropfen

Am BMC erhielten 112/120 (93,3 %) der eingeschlossenen Probanden einen Blutausschlag zur Mikroskopie als diagnostische Methode. Das Probenmaterial wurde durch venöse Blutentnahmen gewonnen. 14 Personen wurden positiv getestet.

4.3.3 mRDT

Die Ergebnisse der lokal verfügbaren Malariadiagnostik an den jeweiligen Studienorten wurden dokumentiert.

Im BMC erhielten 112/120 (93,3 %) der eingeschlossenen Patienten einen dicken BS und 14 Probanden wurden Malaria-positiv getestet. Im Unterschied dazu wurden im SDDH und STRRH regelmäßig mRDTs verwendet. Im SDDH wurden 123/268 Probanden (45,9 %) mit dem CareStart™ mRDT (Access Bio, NJ, USA) getestet, wobei bei 37 Patienten ein positives Ergebnis erzielt wurde. Im STRRH wurden 270/310 (87,1 %) Patienten mit lokal verfügbaren mRDTs getestet, wobei 36 positive Ergebnisse ermittelt wurden.

Im Rahmen der Studie wurde zusätzlich zu den oben genannten Testmethoden bei 658 Probanden der NADAL™-mRDT (nal von minden GmbH, Regensburg, Deutschland) eingesetzt. Ein positives Ergebnis wurde bei 125 Patienten festgestellt.

Tabelle 9. NADAL™-mRDT und Plasmodium spp. PCR-Testergebnisse.

Studienort	mRDT positiv	PCR positiv	mRDT negativ	PCR negativ	Prävalenz ^a
Bugando Medical Centre	26/120	26/120	94/120	94/120	21.67% [14.67% - 30.11%]
Sekou Toure Regional Referral Hospital	40/285	56/310	245/285	254/310	18.06% [13.94% – 22.81%]
Sengerema Designated District Hospital	59/253	55/268	194/253	213/268	20.52% [15.85% - 25.86%]
Σ	125/658	137/698	533/658	561/698	19,63% [16.74% - 22.77%]

^a Die Prävalenz wurde anhand der PCR-Ergebnisse von *Plasmodium spp.* berechnet.

95%-Konfidenzintervalle nach der exakten Clopper-Pearson-Methode sind in Klammern angegeben.

4.3.4 Vergleich des Testverfahren

Sensitivität und Spezifität wurden für BS und mRDT unter Berücksichtigung der PCR-Ergebnisse als Referenz ermittelt.

Der NADAL™-mRDT hatte eine Sensitivität von 86,57 % und eine Spezifität von 98,28 %. Der positive prädiktive Wert betrug 92,86 % und der negative prädiktive Wert 96,60 %. Auch die lokal verfügbaren mRDT wiesen eine hohe Spezifität auf (99,55 % im STRRH und 95,51 % im SDDH). Die Sensitivität variierte zwischen 74,47 % im STRRH und 97,06 % im SDDH. Die im BMC durchgeführten BS wiesen eine Spezifität von 93,18 % und eine Sensitivität von nur 33,3 % auf. Einzelheiten sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Sensitivität und Spezifität von Malaria-tests im klinischen Einsatz.

	Blutausstrich	NADAL™ mRDT	Lokaler mRDT^b	CareStart™ mRDT
	BMC (N=112)	(n=658)	STRRH (n=270)	SDDH (n=123)
Sensitivität^a	33.3% [15.63% - 55.32%]	86.57% [79.60% - 91.84%]	74.47% [59.65% - 86.06%]	97.06% [84.67% - 99.93%]
Spezifität^a	93.18% [85.75% - 97.46%]	98.28% [96.76% - 99.21%]	99.55% [97.53% - 99.99%]	95.51% [88.89% - 98.76%]

^a 95%-Konfidenzintervalle nach der exakten Clopper-Pearson-Methode sind in Klammern angegeben.

^b Die Produktmarke war nicht bekannt.

4.4 Therapie

Die Informationen bezüglich der pharmakologischen Therapie wurden den Krankenakten entnommen. Antipyretika und Antibiotika wurden 84,87 % bzw. 79,34 % der Patienten verschrieben. Fast ein Viertel der Probanden erhielt eine Kombination aus mehreren Antibiotika (24,51 %). Malariamedikamente wurden 39,03 % der Patienten verordnet. Die Verschreibungsraten sowohl für Malariamittel als auch für Antibiotika waren im BMC am höchsten.

Bemerkenswert ist, dass im BMC 80,56 % der Patienten Malariamittel verschrieben wurden, verglichen mit 34,83 % im STRRH und 26,62 % im SDDH.

Tabelle 11. Verschreibungsraten von Medikamenten an den verschiedenen Studienstandorten.

	Bugando Medical Centre	Sekou Toure Regional Referral Hospital	Sengerema Designated District Hospital	Σ
Antipyretika	81.48% [88/108]	74.48% [216/290]	97.72% [257/263]	84.87% [561/661]
Antimalariamittel	80.56% [87/108]	34.83% [101/290]	26.62% [70/263]	39.03% [258/661]
Antibiotika	91,67% [99/108]	83.10% [241/290]	70.19% [186/265]	79.34% [526/663]

4.4.1 Prämedikation

Informationen zur medikamentösen Behandlung vor der Einlieferung in das Krankenhaus wurden erfragt. Bei fast der Hälfte der Probanden (49,2 %) wurde eine antipyretische Therapie angegeben, während 22,6 % der Patienten Malariamittel und 22,8 % Antibiotika eingenommen hatten. Die verfügbaren Informationen über die Prämedikation aus dem BMC waren sehr begrenzt. Im Unterschied hierzu wurden die Daten zur Prämedikation bei 96,77 % der Patienten im STRRH und bei 99,63 % im SDDH erhoben.

Die Häufigkeit der Prämedikation mit Antimalariamitteln und Antibiotika war im STRRH und im SDDH ähnlich. Fiebersenkende Medikamente wurden häufiger bei Probanden im SDDH (58,05 %) als im STRRH (38,33 %) eingesetzt.

Tabelle 12. Prämedikationsraten an den verschiedenen Studienstandorten.

Prämedikation	Bugando Medical	Sekou Toure	Sengerema	Σ
	Centre ^a	Regional Referral Hospital	Designated District Hospital	
Antipyretika	95% [19/20]	38.33% [115/300]	58.05% [155/267]	49,23% [289/587]
Antimalariamittel	keine verfügbaren Daten	20.00% [60/300]	25.47% [68/267]	22.57% [128/567]
Antibiotika	keine verfügbaren Daten	21.67% [65/300]	23.97% [64/267]	22.75% [129/567]

^a Vom BMC waren nur begrenzte Daten verfügbar.

4.4.2 Verwendete Medikamente

Als fiebersenkende Mittel wurden hauptsächlich Paracetamol und in geringerem Maße Ibuprofen oder in Ausnahmefällen Diclofenac eingesetzt.

Die Behandlung mit Antibiotika bestand vorwiegend aus Ampicillin/Amoxicillin, gefolgt von Gentamicin und Cephalosporinen. In Einzelfällen wurden auch Cotrimoxazol oder Makrolide verabreicht. 24,5 % der Patienten erhielten eine Kombinationsbehandlung mehrerer Antibiotika.

Als Malaria-Medikamente wurden vor allem Artesunat und Artemether/Lumefantrin eingesetzt. Chloroquin wurde in zwei Fällen verwendet.

Bei fast einem Viertel der Patienten kamen auch weitere Arzneimittel zur Anwendung, unter anderem Antikonvulsiva, Diuretika, Kortison, Anthelminthika und Antimykotika.

4.5 Malaria-positive Probanden

Malaria-positive Fälle wurden entsprechend der im Methodenteil definierten Angaben klassifiziert. Es ergab sich eine Gesamtzahl von n = 137 Malariafällen unter den insgesamt 698 Probanden. Bei 20 dieser Probanden ist der NADAL™ Schnelltest negativ ausgefallen.

4.5.1 Saisonalität

Die Malariaprävalenz ist stark saisongebunden und die Verschreibungsraten von Medikamenten können von Jahreszeit zu Jahreszeit variieren. Die Trockenzeit umfasst insgesamt 6 Monate im Jahr (Januar und Februar, sowie Juni-September) und die Zeit der Regenperiode ist von März bis Mai (große Regenzeit) und Oktober bis Dezember (kleine Regenzeit). Insgesamt wurden 43,12 % der Probanden während der Trockenzeit erfasst. Während der kurzen und langen Regenzeit wurden 24,07 % bzw. 32,81 % der Probanden erfasst.

Die Malaria-Prävalenz in der Trockenzeit am höchsten (21,93 %) und variierte zwischen 22,73 % im BMC und 21,11 % im SDDH. Die niedrigste Prävalenz wurde in den Monaten der kurzen Regenzeit festgestellt (15,48 %), mit 14,55 % im STRRH und 17,24 % im SDDH. Im BMC wurden während der kurzen Regenzeit keine Patienten erfasst.

Während der langen Regenzeit war die Prävalenz geringfügig höher (19,65 %) und reichte von 16,88 % im STRRH bis 21,67 % im SDDH. Die Raten der Malariabehandlung waren in der Trockenzeit am höchsten: 45,10 % der Probanden erhielten Antimalariamittel, während es in der kurzen Regenzeit 36,67 % und in der langen Regenzeit 32,88 % waren.

Tabelle 13. Malariaprävalenz während der jeweiligen Saison und die Raten der Malariabehandlung an allen Studienorten.

Jahreszeit	Bugando Medical Centre	Sekou Toure Regional Referral Hospital	Sengerema Designated District Hospital	Σ
Trockenzeit	73.33% [88/120]	39.68% [123/310]	33.58% [90/268]	43.12% [301/698]
Kurze Regenzeit	0.00% [0/120]	35.48% [110/310]	21.64% [58/268]	24.07% [168/698]
Lange Regenzeit	26.67% [32/120]	24.84% [77/310]	44.78% [120/268]	32.81% [229/698]

Tabelle 14. Malariaprävalenz während der jeweiligen Saison und die Raten der Malariabehandlung an allen Studienorten.

Jahreszeit	Prävalenz von Malaria	Behandlung mit Antimalaria-Medikamenten
Trockenzeit	21.93% [66/301]	45.10% [129/286]
Kurze Regenzeit	15.48% [26/168]	36.67% [55/150]
Lange Regenzeit	19.65% [45/229]	32.88% [74/225]

4.5.2 Symptome und körperliche Untersuchung

Die klinischen Symptome von Patienten mit PCR nachgewiesener Malaria wurden mit denen von PCR-negativen *Plasmodium spp.* verglichen.

Hautblässe war das häufigste Merkmal bei Patienten mit einem positiven PCR-Testergebnis, das fast doppelt so häufig auftrat wie bei PCR-negativen Personen (62,04 % gegenüber 32,26 %). Ebenso wurden Hepato- und/oder Splenomegalie und Anzeichen einer zerebralen Infektion bei Patienten mit positivem PCR-Test-Ergebnis etwa dreimal so häufig festgestellt. (44,85 % gegenüber 12,93 % und 28,47 % gegenüber 10,52 %). Atemwegssymptome hingegen traten bei PCR-negativen Personen häufiger auf (60,43 % gegenüber 48,91 %).

Tabelle 15. Klinische Merkmale der Patienten entsprechend den PCR-Testergebnissen von *Plasmodium spp.*

Klinisches Merkmal	<i>Plasmodium spp.</i> PCR positiv	<i>Plasmodium spp.</i> PCR negativ	Σ
Symptome der Atemwege	48.91% [67/137]	60.43% [339/561]	58,2% [406/698]
Gastrointestinale Beschwerden	59.85% [82/137]	54.37% [305/561]	55,4% [387/698]
Pallor	62.04% [85/137]	32.26% [181/561]	38,1% [266/698]
Schmerzen	40.14% [55/137]	30.54% [171/560]	32,4% [226/697]
Hepato- und/oder splenomegalie	44.85% [61/136]	12.93% [72/557]	19,2% [133/693]
Anzeichen einer zerebralen Infektion	28.47% [39/137]	10.52% [59/561]	14,0% [98/698]
Hautausschlag	8.76% [12/137]	11.23% [63/561]	10,7% [75/698]
Dehydration	9.49% [13/137]	8.91% [50/561]	9,0% [63/698]
Anzeichen einer Harnwegsinfektion	16.94% [21/124]	6.82% [32/469]	8,9% [53/593]
Ödeme	9.49% [13/137]	5.17% [29/561]	6,0% [42/698]
Anzeichen für Blutungen	8.65% [9/104]	5.24% [24/458]	5,9% [33/562]

4.5.3 Hämoglobinwert

Angesichts der hohen Prävalenz von Blässe bei PCR-positiven Patienten und der zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse einer Malariainfektion erfolgte eine statistische Analyse der Hämoglobinwerte. Bei 375 der 698 Probanden wurde während des stationären Aufenthaltes ihr Hämoglobinwert (Hb) ermittelt. Der Median aller ermittelten Hb-Werte lag bei 8,7 g/dl (6,1-10,9 IQB). Bei den 274/561 Malaria-PCR-negativen Patienten wurde ein Median des Hb-Wertes von 9,3 g/dl (6,7-11,1 IQB)

ermittelt. Bei 101/137 Probanden mit positivem Malaria-PCR-Testergebnis zeigte sich ein von 6,5 g/dl (4,65-9,1 IQB). Abbildung 9 zeigt Boxplots der ermittelten Hämoglobinwerte und ihre Abhängigkeit von einer vorliegenden Malariainfektion.

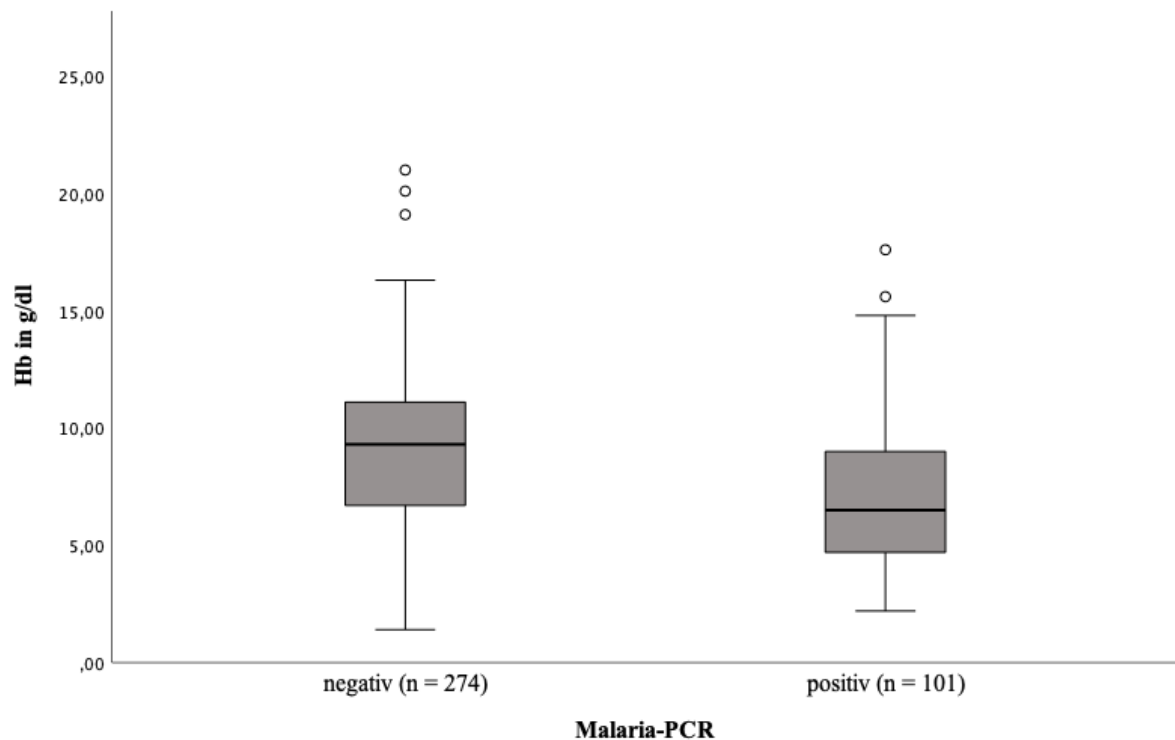


Abbildung 9. Hämoglobin-Werte entsprechend den PCR-Testergebnissen von *Plasmodium spp.*

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Hb-Wert und Malaria-positiven Befunden wurden Daten von 375 Probanden für eine binär logistische Regression einbezogen. Das Ergebnis zeigt einen signifikanten Effekt der Variablen aufeinander.

Mit dem Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zeigte sich $\chi^2(1) = 25,46, p < 0,001$ (Ziel $< 0,05$), somit war das Modell geeignet. Das Modell identifiziert zu 97,8% einen Ausschluss einer Malariainfektion. Positive PCR-Ergebnisse sagt das Modell nur in 5,9% der Fälle korrekt vorher. Insgesamt werden 73,1 % (Ziel $> 60\%$) der Fälle korrekt klassifiziert.

Tabelle 16. Klassifizierungstabelle (SPSS)*

Schritt 1			Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
			Bestätigung durch Malaria-PCR?		
			negativ	positiv	
Beobachtet	Bestätigung durch Malaria-PCR?	negativ	268	6	97,8
		positiv	95	6	5,9
Gesamtprozentsatz					73,1

* Der Trennwert lautet ,500

Der Hämoglobin-Wert hatte einen negativen Einfluss auf ein positives PCR-Ergebnis (Regressionskoeffizient $B = -0,190$). Die Odds-Ratio betrug 0,827. Subtrahiert man von der Odds-Ratio den Wert 1 ergab sich als Ergebnis -0,173. Das Konfidenzintervall beinhaltet nicht die 1, dies sprach für einen signifikanten Effekt. Interpretiert man das Ergebnis ergibt sich folgender Zusammenhang: Wenn der Hb-Wert um 1 g/dl steigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine positives Malaria-PCR-Ergebnis um 17,3%.

4.5.4 Therapie

4.5.4.1 Prämedikation

Die Verwendungsrate der Prämedikation wurde anhand der PCR-Ergebnisse für *Plasmodium spp.* verglichen. Der Einsatz von fiebersenkenden Mitteln (47,32 % bei positiven vs. 49,68 % bei negativen Ergebnissen) und Antibiotika (20,91 % bei positiven vs. 23,19 % bei negativen Ergebnissen) war in beiden Gruppen ähnlich. Beachtenswert ist, dass 31,8 % der *Plasmodium spp.* PCR-positiven Patienten eine Malariaprämedikation erhielten, verglichen mit nur 22,6 % der *Plasmodium spp.* PCR-negativen Patienten.

4.5.4.2 Verschreibung von Medikation

Der Vergleich von Malaria-PCR-positiven und PCR-negativen Probanden hat gezeigt, dass bei Malaria-PCR-positiven Probanden häufiger Malariamittel verschrieben wurden (90,91 % gegenüber 26,09 %). Im Gegensatz dazu wurden Antibiotika häufiger bei PCR-negativen Malaria-Patienten verschrieben (86,82 % gegenüber 49,24 %). Die Rate der verschriebenen fiebersenkenden Mittel war in beiden Gruppen ähnlich. Es ist bemerkenswert, dass bei mehr als einem Viertel der PCR-negativen Malaria-Probanden Malariamedikamente zum Einsatz kamen.

Tabelle 17. Verschreibungsraten unter Berücksichtigung von Plasmodium spp. PCR-Testergebnissen.

Verordnete Medikamente	PCR positiv	PCR negativ	Σ
Antipyretika	85.61% [113/132]	84.69% [448/529]	84.87% [561/661]
Antimalariamittel	90.91% [120/132]	26.09% [138/529]	39.03% [258/661]
Antibiotika	49.24% [65/132]	86.82% [461/531]	79.34% [526/663]

Die Verschreibungsquote von Antimalariamitteln bei PCR-positiven und -negativen Malariapatienten wurde für jeden Studienort berechnet.

Aus dem Vergleich ist zu erkennen, dass sowohl am BMC als auch am SDDH hohe Verschreibungsraten bei Malaria-PCR-positiven pädiatrischen Patienten zu verzeichnen sind. Am BMC wurden jedoch auch 75,00 % der PCR-negativen Malariapatienten Malariamittel verschrieben, im Vergleich zu 25,32 % und 7,21 % der PCR-negativen Malariapatienten am STRRH bzw. SDDH.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass viele der PCR-positiven Personen behandelt wurden und der Einsatz von Malariamitteln bei PCR-negativen Personen gering war. Es gab jedoch auch PCR-positive Patienten, welche keine Therapie erhielten. Detaillierte Informationen werden in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18. Verschreibungsraten von Malariamitteln an den drei Studienorten.

	Bugando Medical Centre	Sekou Toure Regional Referral Hospital	Sengerema Designated District Hospital	Σ
PCR positiv	100.00% [24/24]	77.36% [41/53]	100.00% [55/55]	90.91% [120/132]
PCR negativ	75.00% [63/84]	25.32% [60/237]	7.21% [15/208]	26.09% [138/529]
Σ	80.56% [87/108]	34.83% [101/290]	26.62% [70/263]	

4.6 Nicht-malariabedingte Fiebererkrankungen

Im Rahmen einer Modelluntersuchung in SSA wurde gezeigt, dass in Tansania im Zeitraum 2007-2008 nur ein sehr geringer Anteil (ca. 5,3%) der fieberhaften Erkrankungen auf eine Malariainfektion zurückzuführen waren. Einerseits sollte bei Patienten mit Fieber eine Differenzierung zwischen Malaria-assoziiertem Fieber (MAF) und Nicht-Malaria-Fiebererkrankungen (NMFI) erfolgen. Zum anderen ist zu bedenken, dass bei NMFI unter Umständen auch ein positiver mRDT bei einer asymptomatischen Infektion durch *Plasmodium falciparum* vorliegen kann. Die Forschungsergebnisse verdeutlichen die Komplexität der Krankheitslast durch *Plasmodium falciparum* im Kindesalter und unterstreichen die Notwendigkeit einer umfassenden Diagnostik für die kausale Abklärung des Fiebers in Ergänzung zur Verschreibung eines wirksamen Antimalariamittels bei positiven mRDT-Ergebnissen (94).

4.6.1 Arbeitsdiagnosen und Verschreibung antibiotischer Therapie

In 80% der Fälle (561/698) konnte eine Malariainfektion als Ursache der fieberhaften Erkrankung mit Hilfe eines negativen PCR-Ergebnisses ausgeschlossen werden. Infolgedessen wurden diese Studienteilnehmer der Gruppe der NMFI zugeordnet. Bei 545 der 561 mRDT-negativen Probanden wurden Daten zu den Arbeitsdiagnosen und der Medikation erhoben.

In absteigender Reihenfolge wurden folgende Arbeitsdiagnosen gestellt: Infekte der oberen Atemwege (131/545, 24,0%), Pneumonie (123/545, 22,5%), Harnwegsinfekt (101/545, 18,5%), Gastrointestinaler Infekt (85/545, 15,5%), Anämie (69/545, 12,6%), Sepsis (40/545, 7,3%) und Meningitis (18/545, 3,3%). Der höchste Anteil antibiotischer Medikamente wurde bei Patienten mit Meningitis verabreicht, der niedrigste Anteil bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden (s. Tabelle 19).

Tabelle 19. Arbeitsdiagnosen und Behandlung mit Antibiotika bei NMFI.

	Infektionen der/ des...			Pneumonie	Meningitis	Anämie	Sepsis
	oberen Atemwege	Harnwege	GI-Traktes				
Antibiotische Therapie	122/131	85/101	59/85	115/123	17/18	58/69	37/40
Prozent	93,1%	84,2%	69,4%	93,5%	94,4%	84,1%	92,5%

4.6.2 Verwendung Anti-Malaria-Medikation

Die Durchführung einer medikamentösen Therapie wurde bei insgesamt 661 der 698 Studienteilnehmer dokumentiert. Bei 561 der 698 Studienteilnehmern wurde in den Kliniken mit der Malaria-PCR ein negatives Testergebnis ermittelt. Bei 529 der 561 negativ getesteten Probanden konnten Daten zur Medikation erhoben werden. 138 dieser Probanden erhielten eine Anti-Malaria-Medikation (138/529, 26,1%).

Im BMC wurden von 84 der 94 PCR-negativ getesteten Studienteilnehmern Daten zur medikamentösen Therapie dokumentiert. 63 von Ihnen (63/84, 75%) erhielten Anti-Malaria-Medikation.

Im STRRH wurden bei 237 der 257 Probanden mit negativer Malaria-PCR Daten zur Medikation erhoben. 60 dieser Patienten (60/237, 25,3%) von Ihnen erhielten Anti-Malaria-Medikation.

Im SDDH wurden bei 208 der 213 NMFI die Angaben zur Arzneimittel-Verwendung schriftlich festgehalten. 15 dieser Probanden (15/208, 7,2%) von Ihnen bekamen Anti-Malaria-Medikamente.

5 Diskussion

5.1 Tansania: Fieber und Anämie

19,6 % der pädiatrischen Patienten, die mit akutem Fieber in den Gesundheitseinrichtungen in der Region Mwanza vorstellig waren, erwiesen sich als Malariafall. *Plasmodium falciparum* ist mit über 99 % die vorherrschende Spezies in Tansania (9) und wurde in dieser Studie bei 100% der 137 Malariafälle nachgewiesen.

Blässe, Hepatosplenomegalie und Anzeichen für eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), traten bei Kindern mit bestätigter Parasitämie häufiger auf. Angesichts der geringen Anzahl von Probanden war es nicht möglich, ein Muster der Saisonabhängigkeit zu erkennen.

Die Hochsaison der Malariainfektion ist von Oktober bis Dezember. In diesem Zeitraum kommt es üblicherweise zu einem Anstieg der Anzahl der Malariafälle. Das tropische Klima in Tansania begünstigt eine kontinuierliche Malariaübertragung. Hinzukommt, dass eine asymptomatische Infektion mit *Plasmodium falciparum* vorliegen kann. Eine durch das tansanische Gesundheitsministerium initiierte Feldstudie, durchgeführt im Jahr 2017 in Tansania, zeigte, dass 7 % der Kinder positiv auf eine Malariainfektion getestet wurden. Die Parasitämie trägt zur weiteren Übertragung bei und erhöht zusätzlich das Risiko einer Anämie (s. Abbildung 10) und weiterer Krankheiten bei infizierten Kindern (45).

Figure 4.4 Prevalence of low haemoglobin in children by region

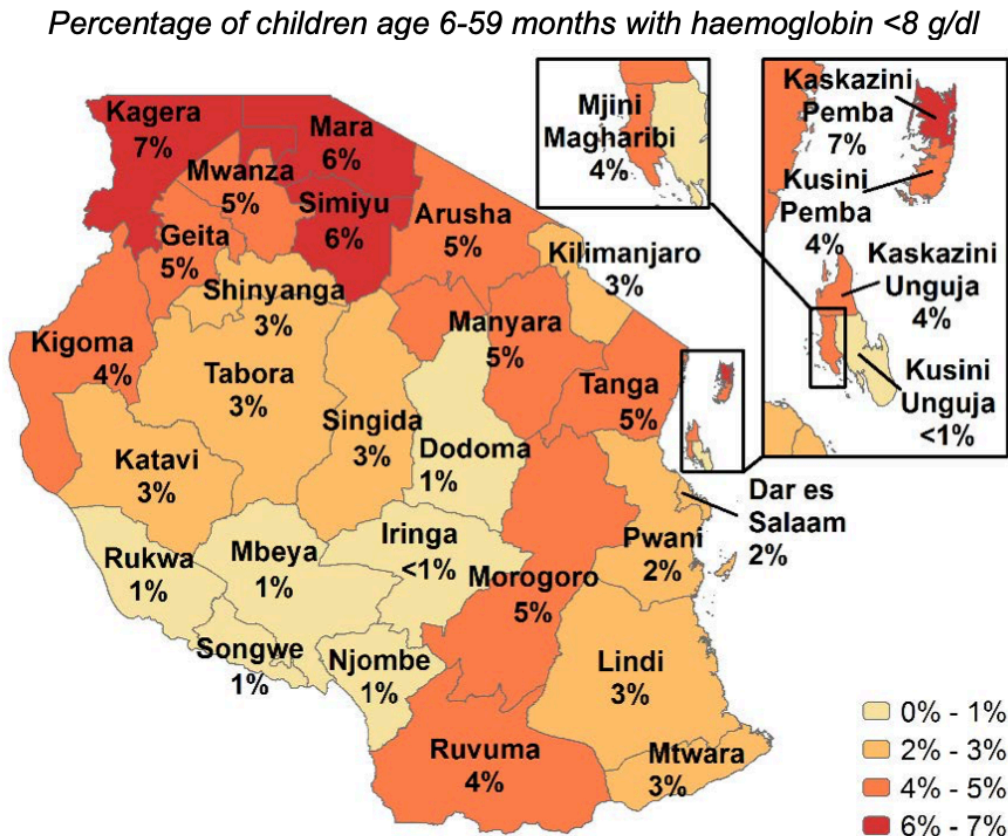


Abbildung 10. Prävalenz von niedrigem Hämoglobin bei Kindern in Tansania (nach Region).
 Quelle: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS31/MIS31.pdf> , Zugriff am 23.10.2022 um 21.10 Uhr

5.1.1 Anämie bei Malariaerkrankung und Sichelzellerkrankheit

Anämien stellen ein grundsätzliches Problem in afrikanischen Ländern dar. Pathophysiologisch führt Malaria einerseits zur Hämolyse bei Ruptur von Erythrozyten durch den Befall von intraerythrozytären Parasiten, andererseits kann es auch zur beschleunigten Zerstörung von nicht-parasitierten Erythrozyten kommen (95, 96). 54 der 698 eingeschlossenen Kinder hatten nachweislich eine Malariainfektion und gleichzeitig eine schwere Anämie (WHO-Kriterien, s. Abbildung 11). Im Gegensatz dazu lag bei Kindern mit negativem Malaria-PCR-Ergebnis im Median eine moderate Anämie vor.

Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)[±]

Population	Non -Anaemia*	Anaemia*		
		Mild ^a	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

± Adapted from references 5 and 6

* Haemoglobin in grams per litre

^a "Mild" is a misnomer: iron deficiency is already advanced by the time anaemia is detected. The deficiency has consequences even when no anaemia is clinically apparent.

Abbildung 11: WHO. Hämoglobinwerte für die Diagnostizierung einer Anämie, sowie Einteilung des Schweregrads. Quelle: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, Zugriff am 23.08.22 um 14.10Uhr (97).

Das Ergebnis der binär logistischen Regression der Studiendaten zeigt einen signifikanten Effekt der Variablen (Hämoglobin-Wert und Malaria-PCR-Ergebnis) aufeinander. Ein niedriger Hb-Wert erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Malaria-Infektion. Es lässt sich jedoch nicht eindeutig klären, ob die Anämie bereits vor einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* bestand oder erst sekundär im Rahmen einer akuten Malariaerkrankung entstanden ist.

In Datenerhebungen der WHO in den Jahren 2015-2017 wurde bei Kindern mit positiven Malariaschnelltest eine Prävalenz einer Anämie von 79% nachgewiesen. 21% der erkrankten Kinder hatten eine leichte Anämie bei, die Hälfte der Kinder hatte eine mittelschwere Anämie und bei 8% lag eine schwere Anämie vor (1). In dieser Studie hatten knapp 63% der Malariafälle einen Hämoglobinwert <11mg/dl, eine schwere Anämie mit einem Hb-Wert < 7mg/dl hatten 39% der Patienten mit positiver Malaria-PCR (54/137).

Eine Studie aus Südtansania im Jahr 2020 zeigt ebenfalls, dass die Prävalenz von Anämien bei Kindern mit positiven mRDT-Ergebnissen signifikant höher war als bei Kindern mit negativen mRDT-Ergebnissen (98). Zu diesem Ergebnis kam auch eine weitere Studie, die bei klinischer Manifestation einer Malariainfektion signifikant niedrigere Hämoglobinwerte nachgewiesen hat als bei Kindern mit malaria-negativen Ergebnissen oder asymptomatischem Malaria-Verlauf (99).

Ein weiterer Grund für eine bestehende Anämie bei Kindern in der Region SSA könnte eine SCD sein. Grundsätzlich ist die Geburtenrate von Kindern mit Sichelzellanämie in Tansania im Vergleich zu anderen afrikanischen Ländern am dritthöchsten. Speziell im Gebiet um den Viktoriasee im Nordwesten Tansanias ist die Veranlagung weit verbreitet (100). Wie viele der 698 Probanden an einer SCD leiden, wurde im Einzelfall der Studie nicht erhoben.

5.1.2 Fieberstudien in Tansania

Tabelle 20. Malaria-Prävalenz in verschiedenen Studien über Fieber auf dem tansanischen Festland.

Studie ^a	Rahmenbedingungen der Studie	Malaria
Koliopoulos, Kayange et al. (2016-2018)	n = 698 (Alter: 4 month – 12 years), Mwanza and Sengerema, acute fever	12.5% (14/112) mit BS 19.0% (125/658) mit mRDT 19.6% (137/698) mit PCR
Crump et al. (2007-2008) (101)	n = 467 (Alter: 2 Monate - 13 Jahre), Moshi, Fieber < 48 Stunden	1.3% (6/467) mit BS
D'Acremont et al. (2008) (102)	n = 1005 (Alter: 2 Monate - 10 Jahre), Ifakara and Dar es Salaam, Fieber > 38.0 °C	10.5% (105/1005) mit BS oder mRDT
Mahende et al. (2009-2010) (103)	n = 867 (Alter: 2 – 59 Monate Korogwe District, Fieber < 48 Stunden	8.3% (72/867) mit BS 9.8% (85/867) mit mRDT 11.7 % (79/677) mit PCR
Mazigo et al. (2010) (104)	n = 300 (Alter: 2 – 59 Monate), Nzega District, Tabora, Fieber < 2 Wochen	12% (36/300) mit BS
Chipwaza et al. (2013) (105)	n = 370 (Alter: 2 - 13 Jahre), Kilosa district, Morogoro region, akutes Fieber	23.7% (144/609) mit BS
Strøm et al. (2009) (106)	n = 304 (Alter: 1 Monate - 7 Jahre), Dar es Salaam, akutes Fieber	13.2% (40/304) mit BS 11.8% (36/304) mit mRDT 25.0% (76/304) mit PCR
Nkonya et al. (2014) (107)	n = 600 (Alter: 2 Monate - 13 Jahre), Misungwi district, Mwanza region, Fieber < 48 Stunden	17% (102/600) mit BS 32,8% (197/600) mit mRDT
Mtove et al. (2006-2007) (108)	n = 3639 (Alter: 2 Monate – 13 Jahre), Muheza, northeast Tanzania, Fieber < 48 Stunden	60.3% (2195/3639) mit BS 72.5% (2640/3639) mit mRDT

^a Zeitpunkt der Probenahme in Klammern

In den letzten 15 Jahren wurden in Tansania verschiedene Fieberstudien an Kindern durchgeführt, die eine große Bandbreite an Malaria-Prävalenz und nicht konsistente Ergebnisse bei verschiedenen Testmethoden zeigten (s. Tabelle 20).

5.2 Prävention

5.2.1 Vektorkontrolle

In der Studienregion Mwanza, südlich des Viktoriasees, wird eine zielgerichtete Vektorkontrolle insbesondere durch die Vielzahl an Lebensräumen, die mit Wasser verbunden sind, erschwert (16). Die Abbildung 12 zeigt die Nutzung von mit Insektiziden behandelten Moskitonetzen bei Kindern unter 5 Jahren in SSA. Der Konzentrationsindex reicht von -1 bis +1, ein Nullwert steht hierbei für vollkommene Gleichheit. In der Vereinigten Republik Tansania war der Konzentrationsindex >0 , was bedeutet, dass wohlhabendere Haushalte häufiger ITN verwenden (5). Die Ausbreitung von Resistenzen gegen die bisherigen Methoden der Vektorkontrolle, macht auch in diesem Bereich die Entwicklung alternativer Verfahren notwendig. Laut WHO-Bericht von 2019 gab es im Jahr 2010 erstmalig die Resistenz gegen eine Insektizidklasse, seit dem Jahr 2015 sind jedoch Resistenzen gegenüber allen verfügbaren Klassen beschrieben (109). Grundsätzlich sind vielfältige Maßnahmen mit dem Ziel der Vektorkontrolle und Verbesserung der Überlebenssituationen von Kindern und Jugendlichen erfolgsversprechend, daher sollte zukünftig vermehrt in Systeme zur Datenerfassung investiert werden (6).

FIG. 7.3.

Concentration index of ITN use by children aged under 5 years, sub-Saharan Africa at administrative level 1 Source: Most recent household surveys from the period 2015–2019. Kenya Medical Research Institute – Wellcome Trust Research Programme.

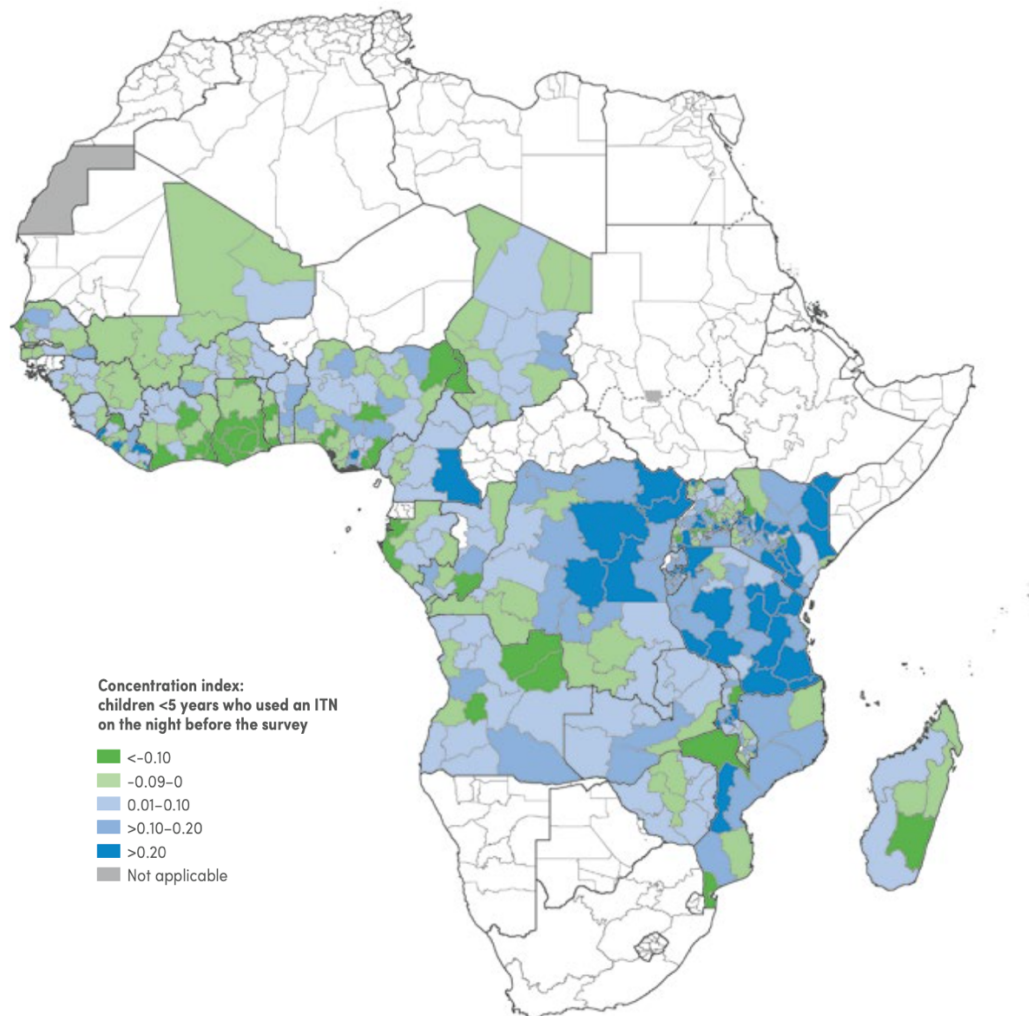


Abbildung 12. Konzentrationsindex der Nutzung von ITN durch Kinder unter 5 Jahren in SSA.

Quelle: Neueste Haushaltserhebungen aus dem Zeitraum 2015-2019. Kenya Medical Research Institute - Wellcome Trust Research Programme (5). Der Konzentrationsindex reicht von -1 bis +1.

Eine weitere Maßnahme zur Vektorkontrolle könnte das Einbringen von künstlich hergestellten Bakterien sein, die in den Mitteldarm der Stechmücke gebracht werden, um die Übertragung von Malaria einzudämmen (110). Hierzu werden beispielsweise Wolbachia-Stämme zur Störung der Vermehrung von *Plasmodium falciparum* in der Stechmücke untersucht (111).

Alternative Ideen sehen vor, beispielsweise die Sterilität durch Bestrahlung zu modifizieren, und somit in die Vermehrung der Stechmücken einzugreifen. Die unfruchtbaren Mücken könnten dann in die Population eingeschleust werden, um schließlich die Gesamtpopulation der Stechmücken einzudämmen (112).

5.2.2 Impfung gegen Malaria

Ein Meilenstein war die Zulassung eines Impfstoffes durch die WHO zur Prävention von Malariainfektionen im Jahr 2021 für Kinder, die in den von der WHO definierten Regionen mit mäßiger bis hoher Übertragung wohnen (113). In einer Zulassungsstudie wurden knapp 9000 Kinder und rund 6500 Kleinkinder aus 7 Ländern der SSA eingeschlossen und nach dem Intention-to-treat-Modell mit 4 Impfdosen der Vakzine RTS,S/AS01 (Mosquirix™, GlaxoSmith- Kline, Brentford, UK) in einem definierten Zeitabstand geimpft. Laut den Studienergebnissen konnte eine beträchtliche Anzahl an Malariafällen verhindert werden, unabhängig von einer Auffrischimpfung, die die Wirksamkeit jedoch verstärken soll (114). Bemerkenswert ist jedoch, dass die Wirksamkeit des Vakzins bei Kindern mit unkomplizierter Malaria lediglich 28 % ohne Auffrischung und 36 % mit Auffrischung betrug (115).

Fredros Okumu, ein kenianischer Parasitologie und WHO-Experte, bezeichnet die Einführung des Impfstoffs als "historisch, aber unvollkommen". Er bezieht sich damit einerseits auf die Wirksamkeit und andererseits auf die Notwendigkeit von vier Impfdosen pro Kind. Dies führe zu weiteren Schwierigkeiten und könne die Gesamtwirksamkeit in ressourcenarmen Gesundheitssystemen einschränken. Im Hinblick auf eine großflächige Anwendung müssten zudem weitere Aspekte der Finanzierung, Beschaffung und Bereitstellung des Vakzins geregelt werden (116).

Nach Schätzungen der WHO könnte die Impfung jährlich das Leben von 40.000 bis 80.000 afrikanischen Kindern sichern, wenn der Impfstoff großflächig eingesetzt wird (117). Es gibt bereits Ergebnisse einer Phase-II-Studie eines weiteren Impfstoffes (R21/Matrix-M), die eine erfolgsversprechende Wirksamkeit der Vakzine zeigen (118). Im Jahr 2021 gab das Unternehmen BioNTech bekannt, an der Entwicklung eines mRNA-basierten Impfstoffes zur Bekämpfung von Malaria zu forschen. Bereits Ende 2022 soll mit ersten klinischen Testversuchen begonnen werden (119). Wann genau ein mRNA-Impfstoff zur Anwendung in Phase-III-Studien zur Verfügung stehen wird, lässt sich nur schwer abschätzen (120).

In endemischen Gebieten hat ein wirksamer Impfstoff das Potenzial, einen maßgeblichen Teil zur Bekämpfung der Malaria beizutragen, wenn er ergänzend mit anderen wirksamen Kontrollmaßnahmen eingesetzt wird (114).

5.3 Medikamente

5.3.1 Zugang zu Medikamenten in Tansania

Antimalariamittel und Antibiotika sind in SSA leicht erhältlich. In dieser Studie gaben fast ein Viertel der akut fieberkranken Patienten an, eine derartige Medikation vor Krankenhausvorstellung eingenommen zu haben.

Ein etwas höherer Prozentsatz (31,8%) der PCR-positiven *Plasmodium falciparum*-Patienten erhielt Malariamittel im Vergleich zu PCR-negativen Patienten (20,4%). Daraus lässt sich möglicherweise ableiten, dass die Bevölkerung allgemein eine fieberhafte Erkrankung als Symptom einer Malariaerkrankung wertet und in der Konsequenz, durch den leichten Erwerb von Arzneimitteln, selbstständig therapiert. Die vielfach praktizierte Selbstmedikation ist nicht nur in ländlichen Gebieten Tansanias ein ernstes Problem (44). Die unsachgemäße Unterdosierung, beispielsweise bei eigenständiger Einnahme von Medikamenten, kann die Resistenzentwicklung gegen die vorhandenen Malariamittel begünstigen (121). Der Anteil von mutierten Genotypen ist insbesondere bei Patienten, die sich selbst mit Malariamitteln behandeln, hoch (122). In Dar es Salaam ergab eine Studie, dass über 60 % der mit Fieber eingewiesenen Kinder vor der Ankunft Antimalariamittel eingenommen hatten (106). Diese Beobachtungen verdeutlichen die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung der Bevölkerung über die negativen Auswirkungen der Selbstmedikation (44).

Eine Studie aus Mto wa Mbu in Tansania zeigt, dass ungeachtet des Rückgangs von Malariainfektionen, weiterhin ein Großteil der Fiebererkrankungen als Malariainfektion eingestuft und entsprechend therapiert werden. Folglich werden die tatsächlichen Ursachen von Fiebererkrankungen nicht diagnostiziert und es findet eine Übertherapie mit ACT statt (123).

Andere Forschungsgruppen beschäftigen sich mit der Behandlung der Malaria quartana und Malaria tertiana. Eine aktuelle Studie zeigt eine gute Wirksamkeit von dem Kombinationspräparat Pyronaridin-Artesunat bei der Behandlung von weiteren Malariainfektionen, ausgelöst durch *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* (124).

5.3.2 Vergleich der Studienorte

Die Verschreibungsrate von Malariamitteln und Antibiotika in den vorgestellten Daten von pädiatrischen Patienten in Mwanza ist besorgniserregend. 70,2% bis 91,2 % der Kinder erhielten in den verschiedenen Gesundheitseinrichtungen eine antibiotische Therapie.

Das BMC ist eine tertiäre, das STRRH und das SDDH eine sekundär-primäre Gesundheitseinrichtung. Der unterschiedliche Schweregrad und die Komplexität der pädiatrischen Krankheitsfälle müssen beim Vergleich der Rate an antimikrobieller Behandlung berücksichtigt werden. Dies wird anhand von klinischen Symptomen wie Anzeichen für eine ZNS-Infektion oder Blutungen deutlich, die in der BMC im Vergleich zu den STRRH- oder SDDH-Studienorten einen höheren Anteil hatten. Dennoch ist der Anteil der *Plasmodium falciparum*-negativen Patienten, die Malariamittel erhalten, in BMC mehr als zehnmal so hoch (75%) wie im SDDH (7,2%).

Ein Aspekt, der zur Erklärung dieses Unterschiedes dient, ist die etablierte Durchführung von mRDTs im SDDH. Dieser wird dort im Untersuchungsraum vor der Verschreibung von Medikamenten durchgeführt. Im Gegensatz dazu war in der Laborabteilung des BMC die Standarddiagnostik die BS-Mikroskopie, die eine deutlich geringere Sensitivität gegenüber der mRDTs zeigte.

Basierend auf den Ergebnissen des mRDT erhielten im SDDH nur 7,2% der malaria-negativen getesteten Kinder Malariamedikamente. Die erhobenen Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die jeweilige Versorgungsstufe der Gesundheitseinrichtungen in malaria-endemischen Ländern bei Auswahl der diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden sollte. Einrichtungen der primären und sekundären Gesundheitsversorgung sollten kostengünstige mRDTs bei allen Kindern mit akut fieberhaften Erkrankungen durchführen. Die Testergebnisse sollten in entsprechende Verschreibungsentscheidungen übergehen. In tertiären Gesundheitseinrichtungen, in denen schwerwiegende pädiatrische Krankheitsverläufe behandelt werden, kann die Diagnostik der Malariainfektion durch einen PCR-Bestätigungstest erweitert werden.

5.3.3 Entwicklung von Resistenzen

Der unangemessene Einsatz von Malariamitteln führte zum Auftreten von Arzneimittelresistenzen seit Ende der 1950er Jahre (125, 126). Die Untersuchung von

Mikrosatellitenmarkern in genetischen Studien zeigt die Ausbreitung der Resistenzgene gegen Chloroquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin von Asien nach Afrika (127, 128).

Artemisinin sorgt für eine schnelle Eliminierung der Parasiten und ist inzwischen das bedeutendste Antimalariamittel. Durch die Kombination mit langsam wirkenden Malariamitteln sollte die Entwicklung von Resistenzen verzögert werden, und so entstand Mitte der 1990er Jahre die bis heute angewendete dreitägige ACT (129, 130).

In Südostasien wurden im Jahr 2007 Punktmutationen in der "Propeller"-Region des Kelch-Protein-Gens auf Chromosom 13 von *Plasmodium falciparum* (sogenannte „K13-Gen-Mutationen“) gefunden, die eine verminderte Artemisinin-Empfindlichkeit bewirken (131). Diese Mutationen führen durch Veränderungen der physiochemischen Eigenschaften von Transportergenen und somit ihres Wirkmechanismus unter anderem zur Resistenzbildung der Plasmodien gegenüber Artemisinin (132). Bereits 2017 wurde ein Verfahren für die Analyse von Genen im Parasiten mittels genetischer Modifizierung entwickelt. Im Rahmen dieser Forschung konnte das Kelch-13-Protein lokalisiert und deaktiviert werden (133).

Wissenschaftler bezeichnen die mögliche Ausbreitung der Artemisinin-Resistenz in Afrika als verheerendes Szenario und als „Weckruf“ für eine Verbesserung der Überwachungssysteme (134). Durchgeführte Studien in Dar es Salaam, Tansania, an nicht vorbehandelten Kindern mit Fieber zeigen, dass sich eine gering konzentrierte Parasitämie möglicherweise keine Malariabehandlung erfordert und von selbst regeneriert (135). Andere Studien sehen asymptomatische Personen mit chronischen Infektionen als Quelle zur Verbreitung und somit als enormes Risiko für die Maßnahmen zur Eliminierung von Malaria (136-138).

Die Fragilität der Fortschritte in der Malariabekämpfung wird an der Stagnation und stellenweise Zunahme der Inzidenz von *Plasmodium falciparum* in einigen afrikanischen Ländern deutlich (49). Das globale Ziel, "potenziell nicht therapierbare Malaria durch *Plasmodium falciparum*" zu verhindern, kann nur durch den Einsatz schneller, einfach anzuwendender und zuverlässiger diagnostischer Tests erreicht werden (126) und hat in ressourcenarmen Gebieten bereits zur Reduktion der Einnahme nicht-indizierten Antimalariamittel geführt (139).

5.3.4 Entwicklung neuer Anti-Malaria-Medikamente

Die zunehmende Entwicklung von Resistenzen der Malariaparasiten (*Plasmodium falciparum*) gegen alle bekannten Medikamente erfordert neue Wirkstoffklassen mit neuartigen Wirkungsmechanismen (140). Ein neuartiger Ansatz zur Therapie von Malaria wurde im Jahr 2021 veröffentlicht. Eine Forschungsgruppe aus Kiel hat einen potentiellen Angriffspunkt zur wirksamen Behandlung einer Malariainfektion gefunden. Ein Inhibitor am Membranprotein des Format/Nitrit-Transporters von *Plasmodium falciparum*- (PfFNT), einem Laktat/H⁺-Kotransporter. Laktat ist ein Abbauprodukt von Glucose, die als hauptsächliche Energiequelle der Parasiten dient (141). Dieser PfFNT hemmt die Verbindungen aller fünf Arten der humanpathogenen Plasmodien und hat kein Äquivalent im menschlichen Körper (142). Ob dieser Forschungsansatz im Rahmen von klinischen Versuchen als Arzneimittel erprobt wird, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abzusehen. Einem im Jahr 2019 veröffentlichten Artikel zufolge werden bis 2024 keine neuen Malariamittel auf dem Markt erwartet (143).

Die wenigen innovativen Konzepte verdeutlichen zudem, dass die Wirksamkeit der ACT-Behandlung so für die Zukunft aufrechterhalten werden muss, bis es konkrete Alternativen zur Therapie gibt.

5.3.5 Einsatz antibiotischer Medikamente bei NMFI

Hopkins et al. kamen nach Analyse von 522480 Patienten zu dem Schluss, dass der Einsatz von Malaria-Schnelltest die Menge, der nicht zielgerichteten Verschreibung von Antibiotika steigern könnte (144). Seit Einführung der regelmäßigen Anwendung von mRDT bei Verdacht einer Malariainfektion ist der Patientenanteil, der antibiotisch behandelt wird, nachweislich gestiegen (145-148). Zu dieser Erkenntnis kamen auch die Untersuchungen nationaler Gesundheitseinrichtungen in Malawi, die bei mRDT-negativen Patienten im Vergleich zu mRDT-positiven eine 16,8-mal höhere Rate an Antibiotika-Überbehandlungen zeigten (149), infolgedessen besteht eine zunehmende Besorgnis über die nicht notwendige Verschreibung von Antibiotika (150). Somit ist es von grundlegender Relevanz, dass unter anderem in die Ausbildung von Gesundheitspersonal und Instrumente investiert wird um Differentialdiagnosen, wie beispielsweise virale Atemwegsinfekte, stellen zu können (71).

Das Ziel der Vermeidung ungerechtfertigter Verschreibung von Antibiotika und sekundär der Resistenzentwicklung bedarf einer unterstützenden und zuverlässigen

Methode, selbstlimitierende Viruserkrankungen von therapiebedürftigen Krankheitsbildern zu differenzieren. Durch ein verbessertes Bewusstsein für febrile Erkrankungen, die keine Malariainfektion sind, können nicht notwendige Behandlungen vermieden und die Behandlungsmethoden bei Kindern mit akuten fieberhaften Infektionskrankheiten verbessert werden. Erste Ergebnisse einer Studie aus Afghanistan zeigen, dass es unter Anwendung des ALMANACH-Ansatzes zur Reduktion der Verschreibung der antibiotischen Therapie (von 63% auf 21,8%) kam (151).

5.4 Testsysteme

Die rückläufige Anzahl von Infektionen durch *Plasmodium falciparum*, die damit einhergehende wachsende Übertherapie und die leichter verfügbaren Diagnosemethoden mittels mRDT führten dazu, dass die WHO im Jahr 2010 ihre Behandlungsempfehlungen anpasste (28). Die WHO-Empfehlung "Test, Treat & Track" sei strikt zu befolgen (28, 152, 153), denn die genannten Faktoren verdeutlichen die Komplexität der Herausforderung für das Gesundheitspersonal in SSA.

5.4.1 Aktuelle Empfehlungen

Nach der gegenwärtigen WHO-Leitlinie ist in Malaria-Endemiegebieten bei sämtlichen Patienten mit einer Körpertemperatur von $\geq 37,5$ °C in der Anamnese ohne anderen erkennbaren Auslöser, das Vorliegen einer Malariainfektion zu vermuten. Im Kindesalter sollte darüber hinaus eine routinemäßige parasitologische Untersuchung (Mikroskopie oder mRDT) innerhalb von 120 Minuten durchgeführt werden, wenn eine ausgeprägte Blässe der Handinnenflächen oder eine Hämoglobinkonzentration von < 8 g/dL vorliegt. Ferner sollen Algorithmen zur umfassenden Behandlung bei Kindern unter 5 Jahren beitragen. Zur Verbesserung der Behandlungsqualität und der Überwachung wird weiterhin das Prinzip des "Testens, Behandelns und Verfolgens" befürwortet (154).

Nach aktueller AWMF-Leitlinie soll ein mRDT dem mikroskopischen Nachweis bevorzugt werden, wenn dieser nicht in angemessener Zeit und Qualität möglich ist (155). Bei der Auswahl der mRDT sollten die Antigene HRP und pLDH nachgewiesen werden können (7).

5.4.2 Goldstandard: Mikroskopie

Der mikroskopische Nachweis einer Infektion durch Plasmodien ist in endemischen Ländern nach wie vor der Standarddiagnostiktest. Verschiedene Studien in SSA, einschließlich der hier vorgestellten Daten (Sensitivität 33,3 %), dokumentieren eine hohe Rate an Fehlklassifikationen (101, 106, 156).

Der mikroskopische Nachweis von Plasmodien im dicken Tropfen (BS) erfordert ein hohes Maß an Kompetenz bei der Präparation und Auswertung der parasitologischen Blutaussstriche (7). Die Schwierigkeiten sind zum einen das Erkennen von Parasitämien geringer Dichte, zum anderen ist die Aussagekraft der Mikroskopie stark abhängig von der persönlichen Expertise des Untersuchers. Beide Aspekte schränken die Zuverlässigkeit dieser Methode erheblich ein (138, 157, 158).

Vorteil der Methode ist die Aussage über die Parasitendichte im Blut. Eine Studie aus Ghana zeigt, dass die durch Mikroskopie detektierbare Parasitendichte nützliche Anhaltspunkte für die Entscheidung zur Verabreichung von antibiotischer Therapie liefern kann. Hogan et al. beschreiben in ihrer Studie, dass die Wahrscheinlichkeit einer Koinfektion durch eine Nicht-Malaria-Erkrankung umgekehrt korreliert mit steigender Konzentration von Malariaparasiten im Blut (159).

5.4.3 Schnelltest-Verfahren

Die benutzerfreundliche Anwendung, sowie die schnellen und zuverlässigen Testergebnisse machen mRDTs in endemischen Ländern zu einer guten Alternative zur Mikroskopie. Ein weiterer Vorteil stellt die Unabhängigkeit von elektrischem Strom oder einer qualitativ hochwertigen Ausrüstung dar (160). Im Laufe von 10 Jahren ist die mRDT-Testrate für Malariaverdachtsfälle in SSA von 36 % im Jahr 2010 auf 84 % im Jahr 2018 gestiegen (161). Die stetig steigende Anzahl von Herstellern von mRDTs führt allerdings zu variablen Testleistungen.

Das Ergebnis einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2022 ergibt, dass herkömmliche mRDTs eine Sensitivität von nur 42 % aufweisen könnten (162). Diese Entwicklungen erklären, dass die WHO ein Laborevaluierungsprogramm initiiert hat, um vergleichbare Daten zu den einzelnen mRDTs zu gewinnen (163). Eine andere Studie zeigt, dass die Spezifität und Sensitivität der Schnelltests bei der Malaria tropica den mikroskopischen Erregernachweisen vergleichbar sind (164).

Die in dieser Studie verwendeten mRDTs erzielten eine hohe Spezifität von 93,2 bis 99,6 %, aber nur eine mäßige Sensitivität von 74,5 bis 97,1 %. Die Sensitivität von rund 85 % für NADAL™-mRDTs zum Erkennen von *Plasmodium spp.* könnte auf verschiedene Gründe zurückzuführen sein.

In Einzelfällen kann es zu falsch-negativen Testausfällen trotz hoher Parasitenzahl im Blut kommen, beispielsweise durch das Fehlen der Agglutination von Antigen-Antikörper-Komplexen (Prozonenphänomen) (7, 13).

5.4.3.1 Resistenzbildung und Weiterentwicklung der Schnelltestverfahren

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung auf Epitop-Expression des Histidin-reichen Protein II (HRP2) und III (HRP3) von *Plasmodium spp.* (165). Parasiten, die HRP2 und HRP3 nicht mehr exprimieren, sind womöglich mit den herkömmlichen mRDTs nicht detektierbar und es kommt infolgedessen zu einer Zunahme von Fehldiagnosen (166, 167). Diese p_{fh}rp2/3-Deletionen wurden auch in Tansania nachgewiesen, weshalb eine kürzlich veröffentlichte Studie für die Notwendigkeit einer gezielten Überwachung zur Erfassung der Prävalenz und Verbreitung der Deletionen plädiert (75). In Anbetracht der Tatsache, dass p_{fh}rp2/3-Deletionen eine globale Bedrohung für Patienten darstellen, empfiehlt die WHO, die Verbreitung zu kartieren (5, 168). Die Prävalenz dieser Gendeletionen wurde in unserer Studie nicht analysiert.

5.4.4 Nukleinsäure-Amplifikationstests

In endemischen Regionen, wie beispielsweise das Gebiet SSA, sind PCR-basierte Testverfahren für gewöhnlich auf die Forschung beschränkt und somit aktuell nicht von Nutzen für das Management in den Kliniken (169). Die Verwendung hochsensitiver PCR-Testverfahren in dieser Studie hat möglicherweise zu falsch-positiven Malariafällen geführt.

Ein bekanntes Phänomen in Malaria-Endemiegebieten ist daneben die asymptomatische, submikroskopische Parasitämie (170). Molekulare Testverfahren zur Bestätigung des klinischen Verdachts auf Malaria sind bei geringer Parasitämie der Mikroskopie und mRDTs überlegen (12). Die Einführung molekularer Methoden in der Forschung sowie als Bestätigungstest für mRDT und BS würde eine Verbesserung darstellen.

Die damit verbundenen Kosten sind jedoch in ressourcenarmen Ländern ein potenzielles Hindernis. Hanson et al. stellten fest, dass im privaten Sektor der mediane Preis für eine ACT-Behandlung bis zu doppelt so hoch war, wie für einen Malaria-Schnelltest. Der finanzielle Aspekt im Kindesalter ist jedoch aufgrund der niedrigeren Dosierungsmenge geringer. Demzufolge gibt es in dieser Altersgruppe nur einen begrenzten finanziellen Anreiz, sich vor dem Kauf von ACTs mit einem mRDT zu testen, da die Kosten dafür gleich hoch oder sogar höher sind (171).

Deshalb ist eine zielgerichtete Durchführung diagnostischer Tests vor der Verschreibung von Medikamenten bei klinischem Verdacht einer Malariainfektion in ressourcenarmen Ländern vorzuziehen (12). Die Verwendung der PCR-Methode sollte bei pädiatrischen Patienten mit einem Nachweis einer akuten Malariainfektion eine hundertprozentige Verschreibungsrate von Antimalariamedikamenten nach sich ziehen.

5.4.5 Ausblick: molekulare Testverfahren als POCT

Da die molekularbiologischen Testverfahren für die Routinediagnostik in Malaria-Endemiegebieten bislang nicht geeignet sind (172), wurde im Rahmen einer koreanischen Studie das LabChip-Echtzeit-PCR-Verfahren (LRP; NanoBioSys, Seoul, Korea) getestet. Diese Methode basiert auf der Analyse der 18S ribosomalen RNA und ist ein innovatives, handliches und tragbares Echtzeit-PCR-System für den Nachweis der Malaria, welches unter anderem folgende Vorteile bietet: kurze PCR-Dauer, kompakte Größe der Ausrüstung und geringe Testschwierigkeiten (166).

Weiterhin erfolgen Forschungen zu alternativen Methoden zur Diagnose einer Malariainfektion, wie beispielweise die Nukleinsäure-Amplifikation-Technik, um auch Infektionen geringer Parasitämie oder Mischinfektionen nachweisen zu können (33, 154). Zwei isothermische Verfahren, NASBA (englisch: Nucleic Acid Sequence-Based Amplification, Nukleinsäuresequenz-basierte Amplifikation in Echtzeit) oder LAMP (englisch: Loop-mediated isothermal amplification, Schleifen-vermittelte isotherme Amplifikation) stellen einen nützlichen Ansatz für die Bestätigung von Plasmodien dar (169).

Die Ergebnisse des NASBA-Testverfahrens ist im Vergleich mit dem Ergebnis der PCR-Testverfahren ebenso zuverlässig. Dieser Test ist jedoch weniger zeitintensiv in der Anwendung und liefert schnellere Ergebnisse (173). Eine Querschnittsstudie in

Kamerun von 2018/2019 zeigt die Nützlichkeit des RT-LAMP-Malariatests für die Malariadiagnose bei vermeintlich gesunden Blutspendern und Neugeborenen mit fieberhafter Erkrankung. Die Ergebnisse belegen im Vergleich zur Standarddiagnostik mittels Mikroskopie oder mRDT eine bessere Leistungsfähigkeit (174). Der wirtschaftliche Vorteil des Einsatzes dieser Methode als POCT beruht darauf, dass im Gegensatz zur konventionellen PCR kein energieabhängiger Thermocycler benötigt wird. Die Testergebnisse können innerhalb einer Stunde vorliegen. Aufgrund einer innovativen Weiterentwicklung in Form von batteriebetriebenen Trübungsmessern ist eine zuverlässige Stromversorgung in ressourcenlimitierten Gebieten von untergeordneter Bedeutung (175). Ein Nachteil ist jedoch, dass bisher keine Differenzierung der einzelnen Plasmodien-Arten mittels LAMP-Verfahren erfolgen kann (176). Da in afrikanischen Ländern zu 99% Infektionen durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufen werden (11), ist dies gegebenenfalls vertretbar.

5.5 Management von fieberhaften Erkrankungen

Unabhängig vom Vorhandensein von Malariaerregern sollte man bei allen Patienten auch nach anderen Ursachen für Fieber suchen (153). Hogan et al. verdeutlichten in einer veröffentlichten Studie aus Ghana die Notwendigkeit einer zuverlässigen und zügigen Diagnostik für eine adäquate Therapie der Begleiterkrankungen bei malaria-infizierten Kindern (159). Eine erweiterte Diagnostik ermöglicht eine Differenzierung zwischen MAF und NMFI (94).

Epidemiologen, die sich auf Nicht-Malaria-Fiebererkrankungen konzentrieren, diskutieren über alternative Konzepte zur Feststellung der Krankheitslast durch Malariaerreger. Statistische Modelle schätzen, dass nur 37,7 % der *Plasmodium falciparum*-positiven Fieberfälle tatsächlich auf Malaria zurückzuführen sind. Dies weist auf eine hohe Rate unerkannter Koinfektionen hin, welche – bis auf arbovirale Erreger - nicht Bestandteil unserer Untersuchung waren (94). Darüberhinaus beachtet das medizinische Personal die Ergebnisse der mRDTs hinsichtlich der Therapieentscheidung nur bedingt und hat darüber hinaus Schwierigkeiten, virale von bakteriellen Infektionen zu unterscheiden, wenn die Zahl der Malariaerkrankungen sinkt. (148, 177). Infolgedessen zeigen Studien, dass in den Gesundheitseinrichtungen von Ghana, Benin und Tansania weiterhin Malariamittel bei negativ getesteten Patienten eingesetzt werden (148, 178). Konzepte, wie beispielsweise der ALMANACH-Algorithmus, dienen zur Detektion von NMFI im

Kindesalter (179). Mithilfe von ePOCT-Ansätzen, in denen auch C-reaktives Protein und Procalcitonin analysiert werden, können die Ergebnisse der klinischen Behandlung verbessert werden (31, 180).

In unserer Studie waren Atemwegsinfektionen und Pneumonien die häufigsten Differentialdiagnosen, welche als Arbeitsdiagnosen in Betracht kamen. Infekte der Atemwege, insbesondere Pneumonien sind die Hauptursache für Mortalität und Morbidität bei Kleinkindern (181).

Die IMCI-Strategie, welche in den 1990er Jahren durch die WHO herausgegeben wurde, soll medizinischem Personal bei der Diagnosestellung und Behandlung von Kindern unter fünf Jahren unterstützen und zur Verringerung der Mortalität und Morbidität führen (182, 183). Ukwaja et al. haben aufgezeigt, dass es zu Überschneidungen mehrerer Diagnosen bei Anwendung der IMCI-Kriterien kommt. Bei 23 % aller untersuchten Kinder waren sowohl die Kriterien für die Diagnose Malaria als auch Pneumonie erfüllt (184) .

Eine Studie, die Teil des europäischen Horizon 2020-Projekts FRESH AIR ist, hat Hinweise auf einen übermäßigen Einsatz von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen dokumentiert (181). Eine weitere Studie in Uganda hat ergeben, dass eine hohe Prävalenz von Asthma bei Kindern unter fünf Jahren vorliegt, bei denen im Sinne der IMCI-Definition eine Pneumonie diagnostiziert wurde, welches zu einem vermehrten Einsatz antibiotischer Therapie führte (185).

Im Jahr 2015 wurde in Tansania eine Studie mit Anwendung des ALMANACH-Algorithmus durchgeführt. Diese zeigte eine Verbesserung der klinischen Einschätzung der Kinder und eine deutliche Reduzierung des Einsatzes von Antibiotika (29). Der ALMANACH-Algorithmus beinhaltet im Vergleich zur IMCI-Strategie zehn statt fünf Gefahrenzeichen und gibt u.a. zusätzlich Hinweise für mögliche Harnwegsinfektionen oder auch Typhuserkrankungen, sowie Virusinfektionen (29, 186). Eine detaillierte Übersicht zeigt die Abbildung 13.

	IMCI algorithm	New algorithm (ALMANACH)
Danger signs	5 danger signs managed at the start: unable to drink or breastfeed; lethargic or unconscious; vomits everything; convulsing now or has had convulsions Six additional danger signs assessed later: stridor; chest indrawing; sunken eyes; skin pinch goes back very slowly; stiff neck; tender swelling behind ear	10 danger signs managed at the start: unable to drink or breastfeed; lethargic or unconscious; jaundice; vomits everything; convulsing now or has had convulsions; cyanosis; severe pallor; stiff neck and severe wasting Six additional danger signs assessed later: stridor; chest indrawing;; sunken eyes; skin pinch goes back very slowly; tender swelling behind ear; infected skin lesion or lump larger than 4 cm or with red streaks or with tender nodes or multiple abscesses
Fever	1 out of 4 Main symptoms	A dividing point between a febrile branch and a non-febrile branch
Pneumonia	Cough + fast breathing ^a	Fever + cough + very fast breathing ^b
Urinary Tract Infection	Not considered	Febrile child <2 years with no source identified at this point ^c , and with a positive (leucocytes or nitrites) urine dipstick.
Typhoid fever	Not considered	Febrile child ≥2 years with no source identified at this point ^c , and with abdominal tenderness
Likely viral infection	Not existing	Febrile child with no classification at the end of the algorithm

^a 50 breaths/min for children aged 2 to 12 months, 40 breaths/min for children aged 12 months to 5 years.

^b 50 breaths/min for all children (aged 2 months to 5 years).

^c No cough or difficult breathing, no diarrhea, no ear problem, no measles, no infected skin lesion or lump.

Abbildung 13. Unterschiede der IMCI-Strategie und ALMANACH-Algorithmus, anwendbar bei Kindern (Alter: 2 Monaten bis 5 Jahre).

Quelle: Shao et al. New Algorithm for Managing Childhood. Zugriff am 23.08.22 um 14.20 Uhr (29).

Ebenfalls ist die Vermittlung eines Verständnisses für Nebenwirkungen und den möglichen Langzeitfolgen einer antibiotischen Therapie für medizinisches Personal als auch für die Bevölkerung ein zentraler Aspekt, um die Resistenzbildung zu vermeiden (187). Ergänzend ist zu erwähnen, dass in den meisten Ländern, in denen Malaria endemisch ist, ein erheblicher Mangel an medizinischem Fachpersonal herrscht und eine personelle Verstärkung als wichtiger Bestandteil zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung in diesen Gebieten darstellt (5). Aus diesem Grund wurde bei der Erstellung der ALMANACH-Struktur (s. Abbildung 14) darauf geachtet, dass der Leitfaden für Fachleute verständlich und einfach zu interpretieren ist (179).

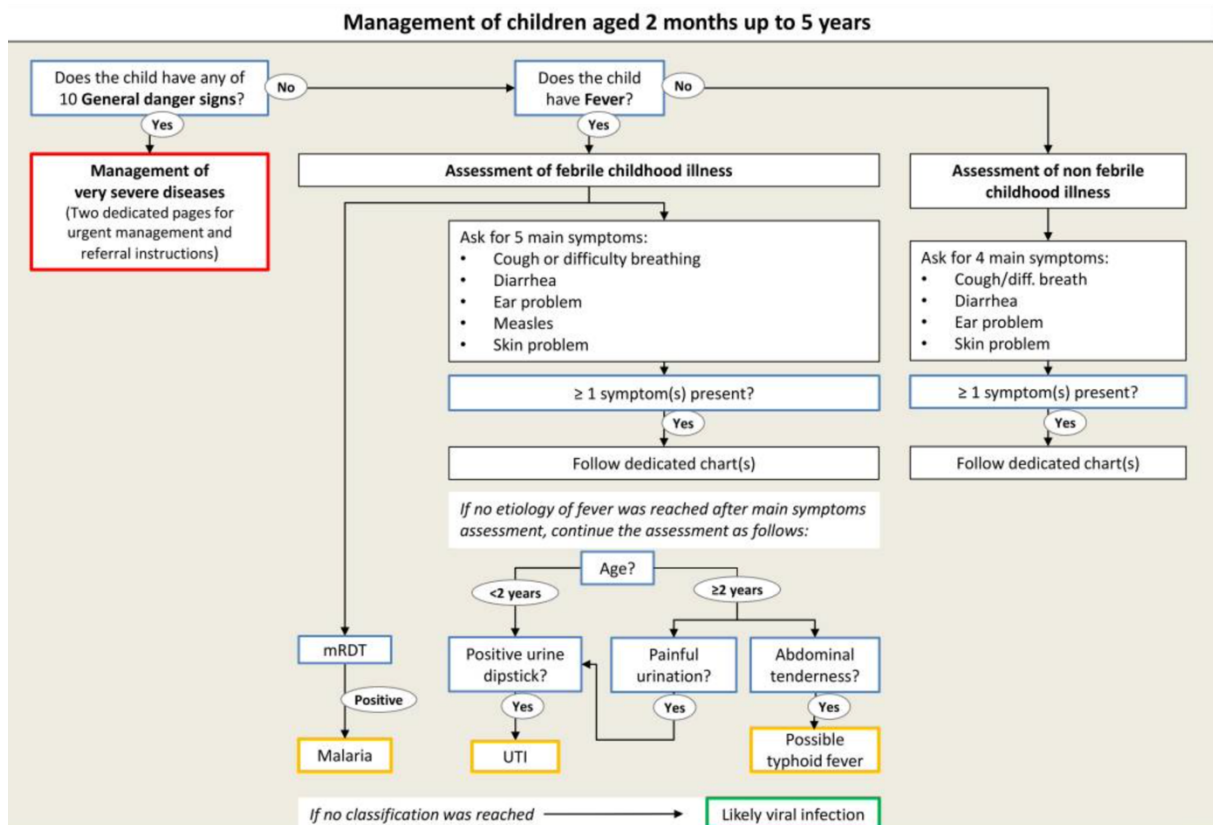


Abbildung 14. Vorgehen nach ALMANACH-Algorithmus, anwendbar bei Kindern (Alter: 2 Monaten bis 5 Jahre).
Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4498609/>, Zugriff am 17.10.22 um 15.48 Uhr (179).

5.6 Arbovirale Erreger

5.6.1 Akut fieberhafte Erkrankungen in Tansania

Die hier vorgestellten Ergebnisse lieferten keine Hinweise auf arbovirale Infektionen in der Region Mwanza in Tansania bei akut fiebernden Kindern. Grund hierfür könnte möglicherweise eine eingeschränkte Haltbarkeit für den Nachweis von arboviralen Erregern mittels PCR aus Trockenblutkarten bzw. Serumproben sein. Es existieren jedoch Hinweise, dass diese Erreger in der Bevölkerung von Tansania verbreitet sind.

Arbovirale Erreger können zu malaria-ähnlichen Symptomen führen. Eine Studie aus dem Jahr 2016 im Nordosten von Tansanias hat gezeigt, dass Athralgien und Cepahlgien signifikant mit einer Chikungunya-IgM-Seropositivität einhergingen (188). Ergänzend wurden 2014 und 2019 größere Dengue-Ausbrüche in Dar es Salaam gemeldet, die zu DENV-1-Infektionen bei rückkehrenden Reisenden führten (189, 190). Eine Querschnittsstudie in Tansania lässt jedoch vermuten, dass das Chikungunya-Virus in der Bevölkerung aktiv kursiert, wohingegen das Dengue-Virus eher in geringem Maße verbreitet zu sein scheint (188).

Auf der Grundlage von Szenarien des Klimawandels, die die Verbreitung von Vektoren wie *Aedes aegypti* prognostizieren, wird angenommen, dass die Region des Viktoriasees (Mwanza) und Kigoma am Tanganjikasee in den nächsten Jahrzehnten zu Risikogebieten für Dengue-Epidemien werden (54).

Das mangelnde Bewusstsein für arbovirale Infektionen führt zu einer geringen Reaktionsbereitschaft des Gesundheitswesens in Tansania/Sansibar im Hinblick auf das Auftreten dieser Krankheitserreger (191).

Wissenschaftler weisen darauf hin, dass eine effektive Krankheits- und Vektorüberwachung, Leitlinien und geschultes Gesundheitspersonal dringend erforderlich sind, um arbovirale Epidemien zu verhindern. Die Einführung präventiver Maßnahmen zur Überwachung von arboviralen Überträgern ist ebenso zu empfehlen wie die Verbesserung der Erregerdiagnostik, um eine Übertherapie von anderen Krankheiten zu verringern (188). Daher sollten die tansanischen und internationalen Gesundheitsbehörden die Kapazität für regelmäßige Testungen in den ausgewiesenen Regionen zu ihrem Hauptanliegen erklären.

5.6.2 Klimawandel und globale Entwicklungen

Die Vektorausbreitung der Stechmücken *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* wird maßgeblich durch die Mobilität der Menschen und das Vorliegen eines geeigneten Klimas bestimmt (192). In Europa haben im letzten Jahrzehnt folgende arbovirale Infektionen an Bedeutung gewonnen: West-Nil-Virus, Dengue-Virus und Chikungunya-Virus (193).

So gab es beispielsweise in der italienischen Region Ravenna im Jahr 2007 einen Ausbruch des Chikungunya-Virus, bei dem 300 Menschen infiziert waren (194).

In Italien wurden im Zeitraum 2010-2021 insgesamt 1043 Denguevirus-Infektionen nachgewiesen, darunter 11 autochthone Erkrankungsfälle (195). Auf der Insel Madeira gab es zwischen September 2012 und März 2013 einen Ausbruch des Dengue-Virus, an dem insgesamt 2168 Menschen erkrankten. In der Stadt Nîmes in Südfrankreich, die bereits seit 2011 von *Aedes albopictus* besiedelt wird, traten im August und September 2015 sieben lokal erworbene Dengue-Fälle auf (196). Das jährliche Wiederauftreten solcher Fälle seit dem Jahr 2013, die Dimension des Ausbruchs von 2015 und die kontinuierliche Ausbreitung von Regionen mit *Aedes albopictus* verdeutlichen die Gefährdung durch arbovirale Erkrankungen in Teilen Europas (196).

Europäische Regionen mit einer starken Ansiedlung von Stechmücken der Gattung *Aedes* sind hinsichtlich der Dengue-Übertragung als Risikogebiete zu betrachten (197). Mit der globalen Erwärmung, der dauerhaften Ansiedlung von Vektormücken in bestimmten Regionen und der Einschleppung virusinfizierter Personen aus endemischen Gebieten nach Europa besteht die Möglichkeit, dass sich das Denguefieber autochthon ausbreitet (194).

Außerdem ist das West-Nil-Virus (WNV) 2010 in Griechenland nachgewiesen worden, und seither kam es jährlich, mit Ausnahme von 2015 und 2016, zu Infektionen mit dem Virus (198). In verschiedenen europäischen Ländern werden Krankheitsausbrüche beobachtet, wobei Griechenland in den vergangenen Jahren mit am stärksten betroffen war (199).

Die prognostizierte Ausbreitung der Stechmücken hängt in erster Linie mit Umweltveränderungen zusammen, durch die neue Lebensräume entstehen, wozu insbesondere Temperaturveränderungen zählen (192).

5.7 Fazit und Ausblick auf zukünftige Forschungen

5.7.1 Testmethoden

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Technologien der Schnelldiagnostik eine genaue, schnelle und erschwingliche Alternative für die Malariadiagnose in endemischen Gebieten darstellen. Heutzutage ist dieses Verfahren bereits die am weitesten verbreitete Technik zum Nachweis einer Malariainfektion in endemischen Gebieten (169). Für den klinischen Einsatz von mRDTs mit einer damit verbundenen Reduzierung nicht indizierter Antimalariamedikamente ist es von entscheidender Bedeutung, das Gesundheitspersonal dahingehend zu bestärken, dass es auf negative Malariaergebnisse vertraut (71).

Zum Erreichen des Zieles der Malariaelimination bedarf es, insbesondere in Gebieten mit geringer Übertragungsrate, hochempfindliche PCR-Testverfahren als Diagnoseinstrumente (103, 172).

In einer Forschungsstudie in Äthiopien zeigten Feleke et al., dass das LAMP-Verfahren alternativ zu den bereits bekannten Diagnosemethoden eingesetzt werden kann, insbesondere für die Diagnostizierung asymptomatischer Malariainfektionen. Neben

der hohen Sensitivität und Spezifität hat diese Methode ebenfalls den Vorteil, dass die Testergebnisse in kurzer Zeit verfügbar sind und nur minimale Ausrüstung erforderlich ist (200). Inwieweit die genannten Methoden in der praktischen Anwendung eingesetzt werden können, bedarf allerdings noch der Erforschung im Rahmen umfangreicher wissenschaftlicher Studien.

5.7.2 Vermeidung der Übertherapie

In einer im Nordosten Tansanias durchgeführten Studie konnte kein "Patientendruck" als Ursache für eine übermäßige Verschreibung von Antimalariamitteln nachgewiesen werden, und eine gezielte Kommunikation der Testergebnisse wird zur Verbesserung der Verschreibungspraxis empfohlen (201).

Der Grundstein für die Reduzierung nicht-indizierter Medikation und für die Vermeidung des Ausbreitens kritischer Resistenzen ist ein einfach zugänglicher und bezahlbarer Malaria-Schnelltest auf allen Ebenen des Gesundheitswesens.

Ebenso sollte in die Fortbildung zum Erwerb von klinischen Kompetenzen investiert werden, damit Fachpersonal harmlose Virusinfektionen besser und zielgenau von potenziell gefährlichen Erkrankungen abgrenzen kann und somit eine Übertherapie vermieden werden kann (153).

Um dies zu ermöglichen, könnte die Anwendung von ePOCT-Verfahren flächendeckend einführen werden. Die Diagnosestellung der fieberhaften Erkrankung könnte mithilfe von Algorithmen für das Management von Kinderkrankheiten sowie patientennaher Labordiagnostik vereinfacht werden (29-31).

Um das Fiebermanagement zu optimieren, bedarf es allgemeiner Investitionen in die Gesundheitssysteme, auch in Bezug auf Infrastruktur und Fachpersonal sowie aktualisierte Leitlinien (202, 203). Das Vertrauen des Gesundheitspersonals in negative mRDT-Testergebnisse, auch bei klinischen Hinweisen für eine Malariainfektion, muss gestärkt werden, um zur Reduktion unangemessener ACT-Verschreibungen beizutragen (204).

Die PRIME-Implementierungsstudie hat gezeigt, dass die praktische Anwendung des mRDT herausfordernd ist und in Uganda nicht zu einer Verringerung der Verschreibung von Malariamitteln geführt hat (202). Der Erfolg der diagnostischen Maßnahmen ist abhängig von der Akzeptanz der medizinischen Versorgung durch die

Patienten. Zur Steigerung der Glaubwürdigkeit ist eine zielgerichtete Kommunikationsstrategie erforderlich (205). Eine weitere Maßnahme zur Verringerung der Auswirkungen von Übertherapie in Endemiegebieten könnten Schulungen des Gesundheitspersonals sein. Gleichzeitig sollte ein Schwerpunkt auf der Datenerhebung liegen, um die Überwachung von Vektor- und Expositionskontrolle konsequent zu dokumentieren und therapeutisches Handeln davon ableiten zu können.

5.8 Diskussion der Forschungsfragen

5.8.1 Prävalenz von moskito-übertragbaren Erkrankungen in Mwanza

Die Malaria-Prävalenz liegt in unserer Kohorte bei 19,63 % (18,08% – 21,67%) und in allen Fällen wurde *Plasmodium falciparum* als Erreger nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Forschungsergebnissen von Strøm et al. (106) und belegen, dass Malariainfektionen oftmals überdiagnostiziert werden. In keiner unserer Proben konnten wir Hinweise auf eine arbovirale Infektion festgestellt werden, welche differentialdiagnostisch durchaus in Betracht kommen. Aufgrund des Rückgangs der Malariainfektionen sowie des globalen Klimawandels gewinnen zunehmend andere moskitoübertragbare Erreger für fieberhafte Erkrankungen an Bedeutung. Daher sollte in neue diagnostische Verfahren investiert werden, um Krankheitsausbrüchen, z.B. durch arbovirale Erreger, frühzeitig zu erkennen.

5.8.2 Sensitivität und Spezifität der Diagnoseverfahren

Die Resultate der Mikroskopie nach Goldstandard hatten im Vergleich zum mRDT und PCR-Testverfahren die niedrigste Sensitivität und Spezifität von 93,2%. Der im Rahmen der Studie angewandte mRDT Nadal™ hatte eine Sensitivität von 86,6 % und eine Spezifität von 98,2 % für den Nachweis einer akuten Malariainfektion. Die Anwendung von mRDT in ressourcenarmen Gebieten führt zu einer raschen und zuverlässigen Diagnose der Malariainfektion in Endemiegebieten. Nukleinsäure-Amplifikationstestverfahren bieten eine weitaus höhere Sensitivität, sind jedoch aufgrund der hohen Kosten und aktuell nicht für die Anwendung als POCT in solchen Gebieten geeignet.

5.8.3 Medikation und Verschreibungsmuster

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Überdiagnose und eine daraus nachfolgende übermäßige Therapie mit Antimalariamitteln in allen drei Gesundheitseinrichtungen vorkamen. Die unterschiedliche Rate der Übertherapie basierten im Wesentlichen auf den unterschiedlichen Diagnoseverfahren und ihrer Berücksichtigung im Entscheidungsprozess der Therapiewahl. Zudem begründen die verschiedenen Versorgungsstufen der Krankenhäuser, sowie dem daraus resultierendem Patientenkontext, die Diskrepanz der Rate von Übertherapie einer Malariainfektion zwischen den einzelnen Gesundheitseinrichtungen. Desweiteren erhielten 77% der Patienten mit negativem mRDT eine antibiotische Therapie. Die Verwendung von mRDT führt zu einer Zunahme der Verschreibung von Antibiotika und kann die Resistenzentwicklung fördern.

5.9 Zusammenfassung

„Statistische Aufarbeitung von pädiatrischen Kohortenstudien mit akut fieberhaften Erkrankungen in Tansania im Zeitraum April 2016 bis März 2018“

Hintergrund: Akute fieberhafte und durch Mücken übertragbare Erkrankungen bereiten den Pädiatern in Subsahara-Afrika diagnostische Schwierigkeiten. Angesichts des Mangels an zuverlässigen Schnelltestverfahren und Fehlklassifizierungen werden übermäßig viele Antimalariamittel und Antibiotika eingesetzt.

Methoden: Im Zeitraum von April 2016 bis März 2018 wurden 751 malariaverdächtige Kinder mit akutem Fieber in drei Gesundheitseinrichtungen in der Region Mwanza, Tansania, untersucht. Es wurden soziodemographische Daten und Einzelheiten zur Prämedikation erfasst. Die Testergebnisse der mikroskopischen Diagnostik und die des Schnelltests wurden in Bezug auf Sensitivität und Spezifität mit den Ergebnissen des Multiplex-RT-PCR-ELISA verglichen.

Ergebnisse: Die Untersuchung mittels PCR bestätigte nachweislich bei 137 der 698 Kinder, welche die Einschlusskriterien erfüllten, eine akute Malariainfektion durch *Plasmodium falciparum*. Etwa 23 % der Patienten waren bereits mit Malaria-Medikamenten oder Antibiotika behandelt worden, ehe sie sich in der jeweiligen Gesundheitseinrichtung vorstellten. Es wurde kein Hinweis für arbovirale Erreger als Auslöser der fieberhaften Erkrankung gefunden. Die Resultate des Blutausstrichs hatten eine Sensitivität von 33,3% und eine Spezifität von 93,2%. Der im Rahmen der Studie angewandte mRDT NadalTM hatte eine Sensitivität von 86,6 % und eine Spezifität von 98,2 % für den Nachweis einer akuten Malariainfektion. Basierend auf den Ergebnissen des mRDT erhielten im Sengerema Designated District Hospital nur 7,2 % der malaria-negativen getesteten Kinder Malariamedikamente, 77% dieser Patienten erhielten eine antibiotische Therapie.

Schlussfolgerung: Die Fehlklassifizierung nicht-malariabedingten Erkrankungen und die Gewohnheiten bezüglich der Prämedikation begünstigen die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen. Durch zuverlässige und schnelle diagnostische Verfahren wie dem mRDT lässt sich die Anzahl der Verordnungen von Malariamitteln wesentlich reduzieren. In Zukunft könnten algorithmische Entscheidungshilfen zur Optimierung des zielgerichteten Gebrauchs von Antibiotika beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Organization WH. World malaria report 2018. Geneva; 2018.
2. Institut RK. [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html#doc2392924bodyText1.
3. World Health Organization. Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030. . Geneva2015.
4. Organization WH. World malaria report 2014. 2014:226.
5. Organization WH. World malaria report 2020. 20 years of global progress & challenges. 2020:299.
6. Unicef. Levels & Trends in Child Mortality, Report 2021. 2021.
7. (AWMF) AdWMF. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. 2021.
8. Health SFfO. Dengue outbreaks in Tanzania: recent trends and importance of research data in disease surveillance. 2019.
9. al. RCe. Empfehlungen zur Malariaphylaxe. Flug u Reisemed. 2021;28:162–98.
10. Froeschl G, Saathoff E, Kroidl I, Berens-Riha N, Clowes P, Maboko L, et al. Reduction of malaria prevalence after introduction of artemisinin-combination-therapy in Mbeya Region, Tanzania: results from a cohort study with 6773 participants. *Malaria Journal*. 2018;17(1):245.
11. Metzger WG, Sulyok Z, Theurer A, Köhler C. Entwicklung von Impfstoffen gegen Malaria – aktueller Stand. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(1):45-55.
12. Mens P, Spieker N, Omar S, Heijnen M, Schallig H, Kager PA. Is molecular biology the best alternative for diagnosis of malaria to microscopy? A comparison between microscopy, antigen detection and molecular tests in rural Kenya and urban Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2007;12(2):238-44.
13. Schoenenberger RAea. *Internistische Notfälle*: Thieme 2009.
14. (Destatis) SB. Statistisches Länderprofil: Tansania. 2022 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Laenderprofile/tansania.pdf?__blob=publicationFile.
15. Statistics NBo. Tanzania in figures. . 2020.
16. Minakawa N, Dida GO, Sonye GO, Futami K, Njenga SM. Malaria Vectors in Lake Victoria and Adjacent Habitats in Western Kenya. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e32725.
17. Organization WH. Integrated management of childhood illness [Available from: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/integrated-management-of-childhood-illness>.
18. Organization WH. The global prevalence of anaemia in 2011. 2015 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9?sequence=1>.
19. Hämatologie GfPOu. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“. 2020;2.
20. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
21. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013;381(9861):142-51.
22. Michael R DeBaun M, MPH Najibah A Galadanci, MBBS, MPH. Sickle cell disease in sub-Saharan Africa 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-in-sub-saharan-africa#disclaimerContent>.

23. Williams TN. Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):343-58.
24. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(6):457-68.
25. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria. *Nature.* 1978;274(5672):701-3.
26. Friedman MJ. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(4):1994-7.
27. Fairhurst RM, Fujioka H, Hayton K, Collins KF, Wellems TE. Aberrant development of *Plasmodium falciparum* in hemoglobin CC red cells: implications for the malaria protective effect of the homozygous state. *Blood.* 2003;101(8):3309-15.
28. Organization WH. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. 2015.
29. Shao AF, Rambaud-Althaus C, Samaka J, Faustine AF, Perri-Moore S, Swai N, et al. New Algorithm for Managing Childhood Illness Using Mobile Technology (ALMANACH): A Controlled Non-Inferiority Study on Clinical Outcome and Antibiotic Use in Tanzania. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132316.
30. Fink PDG. Kinder in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen erhalten zu viele Antibiotika 2019 [updated 14.12.2019. Available from: <https://www.swisstph.ch/de/news/news-detail-1/news/kinder-in-laendern-mit-niedrigen-und-mittleren-einkommen-erhalten-zu-viele-antibiotika>.
31. Keitel K, Kagoro F, Samaka J, Masimba J, Said Z, Temba H, 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(10):e1002411.
32. Trung HD, Van Bortel W, Sochantha T, Keokenchanh K, Quang NT, Cong LD, et al. Malaria transmission and major malaria vectors in different geographical areas of Southeast Asia. *Trop Med Int Health.* 2004;9(2):230-7.
33. Institut RK. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/Malaria.pdf?__blob=publicationFile.
34. Bilal JA, Malik EE, Al-Nafeesah A, Adam I. Global prevalence of congenital malaria: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:534-42.
35. Moya-Alvarez V, Abellana R, Cot M. Pregnancy-associated malaria and malaria in infants: an old problem with present consequences. *Malar J.* 2014;13:271.
36. Okalla Ebongue C, Ngouadjeu Dongho E, Texier G, Nda Mefo'o J-P, Sume Etapelong G, Ayong L, et al. Residual risk of transfusion-transmitted malaria infection in a malaria endemic sub-Saharan African setting. *Translational Medicine Communications.* 2017;2(1):4.
37. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J.* 2018;17(1):36.
38. Meibalan E, Marti M. Biology of Malaria Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(3).
39. AMBOSS. Malaria Quelle: © AMBOSS GmbH, Berlin und Köln, Germany [Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Malaria/>.
40. Institut RK. Malaria. RKI Ratgeber. [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html.
41. Organization WH. WHO Guidelines for malaria. 2021.

42. Jowett M, Miller NJ. The financial burden of malaria in Tanzania: implications for future government policy. *Int J Health Plann Manage.* 2005;20(1):67-84.
43. Somi MF, Butler JR, Vahid F, Njau JD, Kachur SP, Abdulla S. Economic burden of malaria in rural Tanzania: variations by socioeconomic status and season. *Trop Med Int Health.* 2007;12(10):1139-47.
44. Chipwaza B, Mugasa JP, Mayumana I, Amuri M, Makungu C, Gwakisa PS. Self-medication with anti-malarials is a common practice in rural communities of Kilosa district in Tanzania despite the reported decline of malaria. *Malaria Journal.* 2014;13(1):252.
45. Ministry of Health CD, Gender, Elderly and Children (MoHCDGEC) [Tanzania Mainland], Ministry of Health (MoH) [Zanzibar], National Bureau of Statistics (NBS), Office of the Chief Government Statistician (OCGS), and ICF. Malaria Indicator Survey 2017 2018 [Available from: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS31/MIS31.pdf>].
46. Okorosobo T, Mwabu G, Nabyonga Orem J, Kirigia J. Economic Burden of Malaria in six Countries of Africa. *Journal of business market management.* 2011;3.
47. Hume JCC, Barnish G, Mangal T, Armázio L, Streat E, Bates I. Household cost of malaria overdiagnosis in rural Mozambique. *Malaria Journal.* 2008;7(1):33.
48. Coordinator USGM. Malaria Operational Plan FY 2018. 2018.
49. Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, Nandi AK, Bisanzio D, Battle KE, et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet.* 2019;394(10195):322-31.
50. D'Acromont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malaria Journal.* 2010;9(1):240.
51. Organization WH. WHO World malaria report 2012. 2012:288.
52. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 2015;526(7572):207-11.
53. Rezza G. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathog Glob Health.* 2014;108(8):349-55.
54. Mweya CN, Kimera SI, Stanley G, Misinzo G, Mboera LEG. Climate Change Influences Potential Distribution of Infected *Aedes aegypti* Co-Occurrence with Dengue Epidemics Risk Areas in Tanzania. *PLOS ONE.* 2016;11(9):e0162649.
55. Sam IC, Kümmerer BM, Chan YF, Roques P, Drosten C, AbuBakar S. Updates on chikungunya epidemiology, clinical disease, and diagnostics. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(4):223-30.
56. Braack L, Gouveia de Almeida AP, Cornel AJ, Swanepoel R, de Jager C. Mosquito-borne arboviruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):29.
57. Sukhralia S, Verma M, Gopirajan S, Dhanaraj PS, Lal R, Mehla N, et al. From dengue to Zika: the wide spread of mosquito-borne arboviruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):3-14.
58. Ministerium für Umwelt E, Ernährung und Forsten, Rheinland-Pfalz. Klimawandel in Rheinland-Pfalz - Themenheft invasive Stechmücken 2016 [Available from: https://www.klimawandel-rlp.de/fileadmin/website/klimakompetenzzentrum/downloads/Veroeffentlichungen/Themenhefte/Themenheft_Muecken_kompr.pdf].
59. Institut RK. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. *Epidemiologisches Bulletin.* 2022 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/32_22.pdf?__blob=publicationFile].

60. Chipwaza B, Mugasa JP, Selemani M, Amuri M, Mosha F, Ngatunga SD, et al. Dengue and Chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa district hospital, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3335.
61. Hentzschel F, Frischknecht F. Still enigmatic: Plasmodium oocysts 125 years after their discovery. *Trends Parasitol*. 2022;38(8):610-3.
62. Ross R. On some Peculiar Pigmented Cells Found in Two Mosquitos Fed on Malarial Blood. *Br Med J*. 1897;2(1929):1786-8.
63. Seitz HM. Die mikroskopische Malaria-Diagnostik. *J Lab Med* 2003. 2003.
64. Costa ADT, Aguiar, A. C. C. , Silva, A. M. , Pereira, D. B. Point-of-Care Strategies Applied to Malaria Diagnosis 2021 [Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/75673>].
65. World Health O. Malaria microscopy quality assurance manual. Geneva: World Health Organization; 2016 2016. Report No.: 9789241549394.
66. Harchut K, Standley C, Dobson A, Klaassen B, Rambaud-Althaus C, Althaus F, 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.
67. Kahama-Marro J, D'Acromont V, Mtasiwa D, Genton B, Lengeler C. Low quality of routine microscopy for malaria at different levels of the health system in Dar es Salaam. *Malar J*. 2011;10:332.
68. Ohrt C, Purnomo, Sutamihardja MA, Tang D, Kain KC. Impact of microscopy error on estimates of protective efficacy in malaria-prevention trials. *J Infect Dis*. 2002;186(4):540-6.
69. Leski TA, Taitt CR, Swaray AG, Bangura U, Reynolds ND, Holtz A, et al. Use of real-time multiplex PCR, malaria rapid diagnostic test and microscopy to investigate the prevalence of Plasmodium species among febrile hospital patients in Sierra Leone. *Malar J*. 2020;19(1):84.
70. Organization WH. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2006.
71. Johansson EW, Kitutu FE, Mayora C, Awor P, Peterson SS, Wamani H, et al. It could be viral but you don't know, you have not diagnosed it: health worker challenges in managing non-malaria paediatric fevers in the low transmission area of Mbarara District, Uganda. *Malaria Journal*. 2016;15(1):197.
72. Johansson EW, Gething PW, Hildenwall H, Mappin B, Petzold M, Peterson SS, et al. Diagnostic Testing of Pediatric Fevers: Meta-Analysis of 13 National Surveys Assessing Influences of Malaria Endemicity and Source of Care on Test Uptake for Febrile Children under Five Years. *PLOS ONE*. 2014;9(4):e95483.
73. Boyce MR, O'Meara WP. Use of malaria RDTs in various health contexts across sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):470.
74. Ling XX, Jin JJ, Zhu GD, Wang WM, Cao YY, Yang MM, et al. Cost-effectiveness analysis of malaria rapid diagnostic tests: a systematic review. *Infect Dis Poverty*. 2019;8(1):104.
75. Kaaya RD, Kavishe RA, Tenu FF, Matowo JJ, Mosha FW, Drakeley C, et al. Deletions of the Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2/3 genes are common in field isolates from north-eastern Tanzania. *Sci Rep*. 2022;12(1):5802.
76. Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Parker-Williams J, Chiodini PL, Haematology TGHTFotBCfSi. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. *British Journal of Haematology*. 2013;163(5):573-80.
77. Koliopoulos P, Kayange NM, Daniel T, Huth F, Gröndahl B, Medina-Montaña GC, et al. Multiplex-RT-PCR-ELISA panel for detecting mosquito-borne pathogens: Plasmodium sp. preserved and eluted from dried blood spots on sample cards. *Malar J*. 2021;20(1):66.

78. Fançonny C, Sebastião YV, Pires JE, Gamboa D, Nery SV. Performance of microscopy and RDTs in the context of a malaria prevalence survey in Angola: a comparison using PCR as the gold standard. *Malar J.* 2013;12:284.
79. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51 Pt 1:263-73.
80. Ratcliff RM, Chang G, Kok T, Sloots TP. Molecular diagnosis of medical viruses. *Curr Issues Mol Biol.* 2007;9(2):87-102.
81. Roth JM, Korevaar DA, Leeftang MM, Mens PF. Molecular malaria diagnostics: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(2):87-105.
82. Murphy SC, Shott JP, Parikh S, Etter P, Prescott WR, Stewart VA. Malaria diagnostics in clinical trials. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(5):824-39.
83. Petti CA, Polage CR, Quinn TC, Ronald AR, Sande MA. Laboratory medicine in Africa: a barrier to effective health care. *Clin Infect Dis.* 2006;42(3):377-82.
84. Britton S, Cheng Q, Sutherland CJ, McCarthy JS. A simple, high-throughput, colourimetric, field applicable loop-mediated isothermal amplification (HtLAMP) assay for malaria elimination. *Malar J.* 2015;14:335.
85. Huth PFB, Addo M, Daniel T, Groendahl B, Hokororo A, Koliopoulos P, et al. Extensive Antibiotic and Antimalarial Prescription Rate among Children with Acute Febrile Diseases in the Lake Victoria Region, Tanzania. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1).
86. Daniel TW. Etablierung einer Multiplex-PCR zur Diagnostik von arboviralen Infektionen und Malaria. 2019.
87. Eckert T. Bedeutung respiratorischer Infektionen bei Malaria--ähnlichen Erkrankungen in Tansania.
88. Grüner N, Stambouli O, Ross RS. Dried blood spots--preparing and processing for use in immunoassays and in molecular techniques. *J Vis Exp.* 2015(97).
89. Gröndahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JA, Schmitt HJ. Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: feasibility study. *J Clin Microbiol.* 1999;37(1):1-7.
90. Puppe W, Weigl J, Gröndahl B, Knuf M, Rockahr S, von Bismarck P, et al. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection.* 2013;41(1):77-91.
91. Puppe W, Weigl JAI, Aron G, Gröndahl B, Schmitt HJ, Niesters HGM, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *Journal of Clinical Virology.* 2004;30(2):165-74.
92. Kamau E, Tolbert LS, Kortepeter L, Pratt M, Nyakoe N, Muringo L, et al. Development of a highly sensitive genus-specific quantitative reverse transcriptase real-time PCR assay for detection and quantitation of plasmodium by amplifying RNA and DNA of the 18S rRNA genes. *J Clin Microbiol.* 2011;49(8):2946-53.
93. Aslanzadeh J. Preventing PCR amplification carryover contamination in a clinical laboratory. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(4):389-96.
94. Dalrymple U, Cameron E, Arambepola R, Battle KE, Chestnutt EG, Keddie SH, et al. The contribution of non-malarial febrile illness co-infections to Plasmodium falciparum case counts in health facilities in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2019;18(1):195.
95. White NJ. Anaemia and malaria. *Malar J.* 2018;17(1):371.
96. Looareesuwan S, Davis TM, Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Desakorn V, Silamut K, et al. Erythrocyte survival in severe falciparum malaria. *Acta Trop.* 1991;48(4):263-70.
97. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.

98. Mwaiswelo RO, Mmbando BP, Chacky F, Molteni F, Mohamed A, Lazaro S, et al. Malaria infection and anemia status in under-five children from Southern Tanzania where seasonal malaria chemoprevention is being implemented. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260785.
99. Kaboré B, Post A, Berendsen MLT, Diallo S, Lompo P, Derra K, et al. Red blood cell homeostasis in children and adults with and without asymptomatic malaria infection in Burkina Faso. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242507.
100. Saidi H, Smart LR, Kamugisha E, Ambrose EE, Soka D, Peck RN, et al. Complications of sickle cell anaemia in children in Northwestern Tanzania. *Hematology*. 2016;21(4):248-56.
101. Crump JA, Morrissey AB, Nicholson WL, Massung RF, Stoddard RA, Galloway RL, et al. Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: a prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2324.
102. D'Acromont V, Kilowoko M, Kyungu E, Philipina S, Sangu W, Kahama-Maró J, et al. Beyond malaria--causes of fever in outpatient Tanzanian children. *N Engl J Med*. 2014;370(9):809-17.
103. Mahende C, Ngasala B, Lusingu J, Yong TS, Lushino P, Lemnge M, 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(1):391.
104. Mazigo HD, Meza W, Ambrose EE, Kidenya BR, Kweka EJ. Confirmed malaria cases among children under five with fever and history of fever in rural western Tanzania. *BMC Research Notes*. 2011;4(1):359.
105. Chipwaza B, Sumaye RD. High malaria parasitemia among outpatient febrile children in low endemic area, East-Central Tanzania in 2013. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):251.
106. Strøm GE, Haanshuus CG, Fataki M, Langeland N, Blomberg B. Challenges in diagnosing paediatric malaria in Dar es Salaam, Tanzania. *Malar J*. 2013;12:228.
107. 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.
108. Mtove G, Nadjm B, Amos B, Hendriksen IC, Muro F, Reyburn H. Use of an HRP2-based rapid diagnostic test to guide treatment of children admitted to hospital in a malaria-endemic area of north-east Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2011;16(5):545-50.
109. Organization WH. World malaria report 2019 2019 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721>].
110. Wang S, Ghosh AK, Bongio N, Stebbings KA, Lampe DJ, Jacobs-Lorena M. Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):12734-9.
111. Sicard M, Bonneau M, Weill M. Wolbachia prevalence, diversity, and ability to induce cytoplasmic incompatibility in mosquitoes. *Curr Opin Insect Sci*. 2019;34:12-20.
112. Munhenga G, Brooke BD, Gilles JRL, Slabbert K, Kemp A, Dandalo LC, et al. Mating competitiveness of sterile genetic sexing strain males (GAMA) under laboratory and semi-field conditions: Steps towards the use of the Sterile Insect Technique to control the major malaria vector *Anopheles arabiensis* in South Africa. *Parasites & Vectors*. 2016;9(1):122.
113. Organization WH. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. Geneva.2021 [Available from: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>].

114. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9988):31-45.
115. von Seidlein L. The Advanced Development Pathway of the RTS,S/AS01 Vaccine. *Methods Mol Biol*. 2019;2013:177-87.
116. Okumu F. Historic yet imperfect: Malaria vaccine brings hope but the fight is far from over 2021 [updated 17.10.2021. Available from: <https://www.statnews.com/2021/10/17/malaria-vaccine-historic-yet-imperfect-brings-hope-but-fight-is-far-from-over/>.
117. Organization WH. Over 1 million African children protected by first malaria vaccine. 2022 [Available from: <https://www.who.int/news/item/21-04-2022-over-1-million-african-children-protected-by-first-malaria-vaccine>.
118. Datto MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10287):1809-18.
119. Staff SN. BioNTech says it will create an mRNA-based vaccine to prevent malaria. 2021 [Available from: <https://spectrumnews1.com/ky/lexington/news/2021/07/26/biontech-malaria-vaccine-mrna-covid>.
120. Borkens Y. [Malarial antigens in the era of mRNA vaccines]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2022;170(9):828-38.
121. Akilimali A, Bisimwa C, Aborode AT, Biamba C, Sironge L, Balume A, et al. Self-medication and Anti-malarial Drug Resistance in the Democratic Republic of the Congo (DRC): A silent threat. *Trop Med Health*. 2022;50(1):73.
122. White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest*. 2004;113(8):1084-92.
123. Mwanjiva C, Shekalaghe S, Ndaro A, Mengerink B, Megiroo S, Mosha F, et al. Overuse of artemisinin-combination therapy in Mto wa Mbu (river of mosquitoes), an area misinterpreted as high endemic for malaria. *Malaria Journal*. 2008;7(1):232.
124. Groger M, Tona Lutete G, Mombo-Ngoma G, Ntamabyaliro NY, Kahunu Mesia G, Muena Mujobu TB, et al. Effectiveness of pyronaridine-artesunate against *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* spp, and mixed-*Plasmodium* infections: a post-hoc analysis of the CANTAM-Pyramax trial. *The Lancet Microbe*. 2022;3(8):e598-e605.
125. Hyde JE. Drug-resistant malaria - an insight. *Febs j*. 2007;274(18):4688-98.
126. Hanboonkunupakarn B, White NJ. The threat of antimalarial drug resistance. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016;2:10.
127. Wootton JC, Feng X, Ferdig MT, Cooper RA, Mu J, Baruch DI, et al. Genetic diversity and chloroquine selective sweeps in *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 2002;418(6895):320-3.
128. Roper C, Pearce R, Nair S, Sharp B, Nosten F, Anderson T. Intercontinental spread of pyrimethamine-resistant malaria. *Science*. 2004;305(5687):1124.
129. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination chemotherapy for malaria. *Parasitol Today*. 1996;12(10):399-401.
130. White NJ, Hien TT, Nosten FH. A Brief History of Qinghaosu. *Trends Parasitol*. 2015;31(12):607-10.
131. Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*. 2014;505(7481):50-5.
132. Adams J, Kelso R, Cooley L. The kelch repeat superfamily of proteins: propellers of cell function. *Trends Cell Biol*. 2000;10(1):17-24.

133. Birnbaum J, Flemming S, Reichard N, Soares AB, Mesén-Ramírez P, Jonscher E, et al. A genetic system to study *Plasmodium falciparum* protein function. *Nat Methods*. 2017;14:450.
134. Kozlov M. Resistance to front-line malaria drugs confirmed in Africa 2021 [Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02592-6>].
135. Hartley M-A, Hofmann N, Keitel K, Kagoro F, Antunes Moniz C, Mlaganile T, et al. Clinical relevance of low-density *Plasmodium falciparum* parasitemia in untreated febrile children: A cohort study. *PLOS Medicine*. 2020;17(9):e1003318.
136. Harris I, Sharrock WW, Bain LM, Gray KA, Bobogare A, Boaz L, et al. A large proportion of asymptomatic *Plasmodium* infections with low and sub-microscopic parasite densities in the low transmission setting of Temotu Province, Solomon Islands: challenges for malaria diagnostics in an elimination setting. *Malar J*. 2010;9:254.
137. Das S, Jang IK, Barney B, Peck R, Rek JC, Arinaitwe E, et al. Performance of a High-Sensitivity Rapid Diagnostic Test for *Plasmodium falciparum* Malaria in Asymptomatic Individuals from Uganda and Myanmar and Naive Human Challenge Infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(5):1540-50.
138. Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(12):833-40.
139. Bruxvoort KJ, Leurent B, Chandler CIR, Ansah EK, Baiden F, Björkman A, 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(4):1170-9.
140. Walloch P, Henke B, Häuer S, Bergmann B, Spielmann T, Beitz E. Introduction of Scaffold Nitrogen Atoms Renders Inhibitors of the Malarial I-Lactate Transporter, PfFNT, Effective against the Gly107Ser Resistance Mutation. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(17):9731-41.
141. MacRae JI, Dixon MWA, Dearnley MK, Chua HH, Chambers JM, Kenny S, et al. Mitochondrial metabolism of sexual and asexual blood stages of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *BMC Biology*. 2013;11(1):67.
142. Nerlich C, Epalle NH, Seick P, Beitz E. Discovery and Development of Inhibitors of the Plasmodial FNT-Type Lactate Transporter as Novel Antimalarials. *Pharmaceuticals*. 2021;14(11):1191.
143. Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, Dondorp AM. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(1):39-60.
144. Hopkins H, Bruxvoort KJ, Cairns ME, Chandler CIR, Leurent B, Ansah EK, 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.
145. Batwala V, Magnussen P, Nuwaha F. Antibiotic use among patients with febrile illness in a low malaria endemicity setting in Uganda. *Malaria Journal*. 2011;10(1):377.
146. Msellem MI, Mårtensson A, Rotllant G, Bhattarai A, Strömberg J, Kahigwa E, 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(4):e1000070.
147. D'Acromont V, Kahama-Maró J, Swai N, Mtasiwa D, Genton B, Lengeler C. Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malaria Journal*. 2011;10(1):107.

148. Mubi M, Kakoko D, Ngasala B, Premji Z, Peterson S, Björkman A, et al. Malaria diagnosis and treatment practices following introduction of rapid diagnostic tests in Kibaha District, Coast Region, Tanzania. *Malaria Journal*. 2013;12(1):293.
149. Johansson EW, Selling KE, Nsona H, Mappin B, Gething PW, Petzold M, et al. Integrated paediatric fever management and antibiotic over-treatment in Malawi health facilities: data mining a national facility census. *Malaria Journal*. 2016;15(1):396.
150. Baiden F, Webster J, Owusu-Agyei S, Chandramohan D. Would rational use of antibiotics be compromised in the era of test-based management of malaria? *Trop Med Int Health*. 2011;16(2):142-4.
151. Bernasconi A, Crabbé F, Rossi R, Qani I, Vanobberghen A, Raab M, et al. The ALMANACH Project: Preliminary results and potentiality from Afghanistan. *International Journal of Medical Informatics*. 2018;114:130-5.
152. Organization WH. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva: World Health Organization; 2010.
153. Graz B, Willcox M, Szeless T, Rougemont A. "Test and treat" or presumptive treatment for malaria in high transmission situations? A reflection on the latest WHO guidelines. *Malaria Journal*. 2011;10(1):136.
154. Organization WH. WHO Guidelines for malaria 2022 [Available from: <https://www.healthynewbornnetwork.org/hnn-content/uploads/WHO-UCN-GMP-2022.01-Rev.2-eng.pdf>].
155. 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.
156. Parsel SM, Gustafson SA, Friedlander E, Shnyra AA, Adegbulu AJ, Liu Y, et al. Malaria over-diagnosis in Cameroon: diagnostic accuracy of Fluorescence and Staining Technologies (FAST) Malaria Stain and LED microscopy versus Giemsa and bright field microscopy validated by polymerase chain reaction. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017;6(1):32.
157. Lin JT, Saunders DL, Meshnick SR. The role of submicroscopic parasitemia in malaria transmission: what is the evidence? *Trends Parasitol*. 2014;30(4):183-90.
158. Billo MA, Diakité M, Dolo A, Diallo M, Poudiougou B, Diawara SI, et al. Inter-observer agreement according to malaria parasite density. *Malar J*. 2013;12:335.
159. Hogan B, Eibach D, Krumkamp R, Sarpong N, Dekker D, Kreuels B, et al. Malaria Coinfections in Febrile Pediatric Inpatients: A Hospital-Based Study From Ghana. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1838-45.
160. Mboera LE, Fanello CI, Malima RC, Talbert A, Fogliati P, Bobbio F, et al. Comparison of the Paracheck-Pf test with microscopy, for the confirmation of *Plasmodium falciparum* malaria in Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(2):115-22.
161. Aidoo M, Incardona S. Ten Years of Universal Testing: How the Rapid Diagnostic Test Became a Game Changer for Malaria Case Management and Improved Disease Reporting. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;106(1):29-32.
162. Yimam Y, Mohebbi M, Abbaszadeh Afshar MJ. Comparison of diagnostic performance between conventional and ultrasensitive rapid diagnostic tests for diagnosis of malaria: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2022;17(2):e0263770.
163. World Health O. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016–2018). Geneva: World Health Organization; 2018 2018. Report No.: 9789241514965.

164. Houzé S, Boutron I, Marmorat A, Dalichampt M, Choquet C, Poilane I, et al. Performance of rapid diagnostic tests for imported malaria in clinical practice: results of a national multicenter study. *PLoS One*. 2013;8(9):e75486.
165. Gamboa D, Ho M-F, Bendezu J, Torres K, Chiodini PL, Barnwell JW, et al. A Large Proportion of *P. falciparum* Isolates in the Amazon Region of Peru Lack *pfhrp2* and *pfhrp3*: Implications for Malaria Rapid Diagnostic Tests. *PLOS ONE*. 2010;5(1):e8091.
166. Kim J, Lim DH, Mihn DC, Nam J, Jang WS, Lim CS. Clinical Usefulness of LabChip Real-time PCR using Lab-On-a-Chip Technology for Diagnosing Malaria. *Korean J Parasitol*. 2021;59(1):77-82.
167. Pati P, Dhangadamajhi G, Bal M, Ranjit M. High proportions of *pfhrp2* gene deletion and performance of HRP2-based rapid diagnostic test in *Plasmodium falciparum* field isolates of Odisha. *Malar J*. 2018;17(1):394.
168. Thomson R, Parr JB, Cheng Q, Chenet S, Perkins M, Cunningham J. Prevalence of *Plasmodium falciparum* lacking histidine-rich proteins 2 and 3: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2020;98(8):558-68f.
169. Varo R, Balanza N, Mayor A, Bassat Q. Diagnosis of clinical malaria in endemic settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(1):79-92.
170. Lo E, Zhou G, Oo W, Afrane Y, Githeko A, Yan G. Low Parasitemia in Submicroscopic Infections Significantly Impacts Malaria Diagnostic Sensitivity in the Highlands of Western Kenya. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0121763.
171. Hanson K, Goodman C. Testing times: trends in availability, price, and market share of malaria diagnostics in the public and private healthcare sector across eight sub-Saharan African countries from 2009 to 2015. *Malar J*. 2017;16(1):205.
172. Belachew M, Wolde M, Nega D, Gidey B, Negash L, Assefa A, et al. Evaluating performance of multiplex real time PCR for the diagnosis of malaria at elimination targeted low transmission settings of Ethiopia. *Malaria Journal*. 2022;21(1):9.
173. Schneider P, Wolters L, Schoone G, Schallig H, Sillekens P, Hermsen R, et al. Real-time nucleic acid sequence-based amplification is more convenient than real-time PCR for quantification of *Plasmodium falciparum*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):402-5.
174. Zebaze Temgoua Kemleu SG, Ngando L, Nguekeng E, Fogang B, Mafo Kapen M, Fopa SI, et al. Diagnostic performance of a rapid whole blood-based RT-LAMP method for malaria diagnosis among apparently healthy blood donors and febrile neonates in Cameroon. *PLoS One*. 2021;16(1):e0246205.
175. Polley SD, Mori Y, Watson J, Perkins MD, González IJ, Notomi T, et al. Mitochondrial DNA targets increase sensitivity of malaria detection using loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2866-71.
176. Hopkins H, González IJ, Polley SD, Angutoko P, Ategeka J, Asiimwe C, et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis*. 2013;208(4):645-52.
177. Baltzell K, Elfving K, Shakely D, Ali AS, Msellem M, Gulati S, et al. Febrile illness management in children under five years of age: a qualitative pilot study on primary health care workers' practices in Zanzibar. *Malaria Journal*. 2013;12(1):37.
178. Keating J, Finn TP, Eisele TP, Dery G, Biney E, Kêdoté M, et al. An assessment of malaria diagnostic capacity and quality in Ghana and the Republic of Benin. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;108(10):662-9.
179. Rambaud-Althaus C, Shao AF, Kahama-Maró J, Genton B, d'Acremont V. Managing the Sick Child in the Era of Declining Malaria Transmission: Development of ALMANACH, an Electronic Algorithm for Appropriate Use of Antimicrobials. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0127674.

180. Keitel K, Samaka J, Masimba J, Temba H, Said Z, Kagoro F, et al. Safety and Efficacy of C-reactive Protein-guided Antibiotic Use to Treat Acute Respiratory Infections in Tanzanian Children: A Planned Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Noninferiority Trial Evaluating a Novel Electronic Clinical Decision Algorithm (ePOCT). *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1926-34.
181. Kjærgaard J, Anastasaki M, Stubbe Østergaard M, Isaeva E, Akylbekov A, Nguyen NQ, et al. Diagnosis and treatment of acute respiratory illness in children under five in primary care in low-, middle-, and high-income countries: A descriptive FRESH AIR study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0221389.
182. Organization WH. Integrated management of childhood illness: conclusions. WHO Division of Child Health and Development. *Bull World Health Organ*. 1997;75 Suppl 1(Suppl 1):119-28.
183. Horwood C, Voce A, Vermaak K, Rollins N, Qazi S. Experiences of training and implementation of integrated management of childhood illness (IMCI) in South Africa: a qualitative evaluation of the IMCI case management training course. *BMC Pediatrics*. 2009;9(1):62.
184. Ukwaja KN, Aina OB, Talabi AA. Clinical overlap between malaria and pneumonia: can malaria rapid diagnostic test play a role? *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(3):199-203.
185. Nantanda R, Tumwine JK, Ndeezi G, Ostergaard MS. Asthma and pneumonia among children less than five years with acute respiratory symptoms in Mulago Hospital, Uganda: evidence of under-diagnosis of asthma. *PLoS One*. 2013;8(11):e81562.
186. Rambaud-Althaus C, Shao A, Samaka J, Swai N, Perri S, Kahama-Marro 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(1):249-57.
187. Fletcher-Lartey S, Yee M, Gaarslev C, Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012244.
188. Kajeguka DC, Kaaya RD, Mwakalinga S, Ndossi R, Ndarro A, Chilongola JO, 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.
189. Okada K, Morita R, Egawa K, Hirai Y, Kaida A, Shirano M, et al. Dengue Virus Type 1 Infection in Traveler Returning from Tanzania to Japan, 2019. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1782-4.
190. Mwanyika GO, Mboera LEG, Rugarabamu S, Makange M, Sindato C, Lutwama JJ, et al. Circulation of dengue serotype 1 viruses during the 2019 outbreak in Dar es Salaam, Tanzania. *Pathog Glob Health*. 2021;115(7-8):467-75.
191. Saleh F, Kitau J, Konradsen F, Mboera LEG, Schiøler KL. Emerging epidemics: is the Zanzibar healthcare system ready to detect and respond to mosquito-borne viral diseases? *BMC Health Services Research*. 2021;21(1):866.
192. Kraemer MUG, Reiner RC, Jr., Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):854-63.
193. Anez G, Chancey C, Grinev A, Rios M. Dengue virus and other arboviruses: a global view of risks. *ISBT Science Series*. 2012;7(1):274-82.
194. Sorge F, Minodier P, Velayudhan-Deschamps N. La dengue autochtone. *Archives de Pédiatrie*. 2016;23(12):1284-90.

195. Riccò M, Peruzzi S, Balzarini F, Zaniboni A, Ranzieri S. Dengue Fever in Italy: The "Eternal Return" of an Emerging Arboviral Disease. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(1).
196. Succo T, Leparç-Goffart I, Ferré JB, Roiz D, Broche B, Maquart M, et al. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(21).
197. Barzon L, Gobbi F, Capelli G, Montarsi F, Martini S, Riccetti S, et al. Autochthonous dengue outbreak in Italy 2020: clinical, virological and entomological findings. *J Travel Med.* 2021;28(8).
198. Papa A, Papadopoulou E, Chatzixanthouliou C, Glouftsios P, Pappa S, Pervanidou D, et al. Emergence of West Nile virus lineage 2 belonging to the Eastern European subclade, Greece. *Arch Virol.* 2019;164(6):1673-5.
199. Papa A, Tsioka K, Gewehr S, Kalaitzopoulou S, Pappa S, Mourelatos S. West Nile virus lineage 2 in *Culex* mosquitoes in Thessaly, Greece, 2019. *Acta Trop.* 2020;208:105514.
200. Feleke DG, Alemu Y, Yemanebirhane N. Performance of rapid diagnostic tests, microscopy, loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and PCR for malaria diagnosis in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Malar J.* 2021;20(1):384.
201. Chandler CI, Mwangi R, Mbakilwa H, Olomi R, Whitty CJ, Reyburn H. Malaria overdiagnosis: is patient pressure the problem? *Health Policy Plan.* 2008;23(3):170-8.
202. Chandler CIR, Webb EL, Maiteki-Sebuguzi C, Nayiga S, Nabirye C, DiLiberto DD, et al. The impact of an intervention to introduce malaria rapid diagnostic tests on fever case management in a high transmission setting in Uganda: A mixed-methods cluster-randomized trial (PRIME). *PLOS ONE.* 2017;12(3):e0170998.
203. Mangham LJ, Cundill B, Achonduh OA, Ambebila JN, Lele AK, Metoh TN, et al. Malaria prevalence and treatment of febrile patients at health facilities and medicine retailers in Cameroon. *Trop Med Int Health.* 2012;17(3):330-42.
204. Obi IF, Sabitu K, Olorukooba A, Adebawale AS, Usman R, Nwokoro U, et al. Health workers' perception of malaria rapid diagnostic test and factors influencing compliance with test results in Ebonyi state, Nigeria. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223869.
205. Mukanga D, Tibenderana JK, Kiguli J, Pariyo GW, Waiswa P, Bajunirwe F, et al. Community acceptability of use of rapid diagnostic tests for malaria by community health workers in Uganda. *Malaria Journal.* 2010;9(1):203.

7 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater für die gute Betreuung bedanken. Besonderer Dank gilt auch meinen weiteren Betreuern, die durch ihre ständige Hilfsbereitschaft und Erreichbarkeit für Fragen während des gesamten Projektes eine große Stütze waren.

Ich danke der Arbeitsgruppe „Pädiatrische Immunologie und Infektiologie“ und allen am tropenpädiatrischen Projekt Beteiligten für die tolle Zusammenarbeit. Vielen Dank an jeden Einzelnen der beteiligten Studenten. Einerseits für das Überlassen der durch Sie gesammelten Daten, ohne die diese Datenbank nicht hätte entstehen können. Andererseits für die gute kollegiale Zusammenarbeit und Erfahrungsaustausch während der gesamten Zeit.

Ich möchte auch den Partnern aus Tansania einen großen Dank aussprechen, die die Durchführung des Projektes vor Ort ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich mich bei den zahlreichen Menschen bedanken, durch die ich zu dieser Arbeit motiviert wurde, insbesondere meiner Familie, die mich während meines Studiums stets unterstützt hat.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Jana Catharina Sachse (geb. Eichmann)
Geburtsdatum 07. August 1993 in Kiel (Schleswig – Holstein)

Bildungsweg

Schulzeit

1999 – 2003 Brüder-Grimm-Schule, Kronshagen
2003 Grundschule Tinum, Sylt-Ost
2003 – 2006 Gymnasium Sylt, Westerland/ Sylt
2006 – 2012 Beethoven-Oberschule Berlin, Steglitz-Zehlendorf
Juni 2012 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten

2013 – 2014 Praxis für Orthopädie am Olivaer Platz, Berlin
2014 – 2015 Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Berlin

Studium der Humanmedizin

2015 – 2020 Johannes – Gutenberg – Universität, Mainz
März 2017 Physikum
April 2020 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2020 – 2021 Universitätsmedizin Berlin, Charité
Mai 2021 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Arbeitsstätte

seit Juli 2021 Assistenzärztin (Pädiatrie), St. Joseph Krankenhaus, Berlin

Außercurriculäre Aktivitäten

2017 Wissenschaftliche Hilfskraft in der Dermatologie, Uniklinik Mainz
2017 – 2018 Pflegehelferin / Gynäkologie, Katholisches Klinikum Mainz
2018 – 2019 Wissenschaftliche Hilfskraft in der Angiologie, Uniklinik Mainz
2019 studentische Aushilfe in Praxis Urologie Mainz Mitte, Mainz