



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Preventing Leprosy: Epidemiological and immunological aspects of chemo- and immunoprophylaxis in leprosy patients' contacts

Richardus, R.A.

Citation

Richardus, R. A. (2020, February 4). *Preventing Leprosy: Epidemiological and immunological aspects of chemo- and immunoprophylaxis in leprosy patients' contacts*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/84691>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/84691>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/84691> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Richardus, R.A.

Title: Preventing Leprosy: Epidemiological and immunological aspects of chemo- and immunoprophylaxis in leprosy patients' contacts

Issue Date: 2020-02-04

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Lepra is een besmettelijke infectieziekte die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), die schade toe kan brengen aan de huid en de perifere zenuwen. Het wereldwijde aantal nieuwe leprapatiënten per jaar is het afgelopen decennium vrij constant gebleven, met een totaal aantal van ongeveer 200,000, waarvan 10% kinderen zijn. Dit geeft aan dat *M. leprae* nog steeds verspreid wordt in landen waar lepra endemisch is. Personen die in hetzelfde huishouden leven als onbehandelde leprapatiënten hebben de hoogste kans om geïnfecteerd te worden met *M. leprae* en om lepra te ontwikkelen. Daarom is het essentieel dat lepra preventiestrategieën gericht zijn op deze risicogroep. Deze strategie heeft drie belangrijke pilaren: 1) het identificeren van nieuwe leprapatiënten; 2) de behandeling van nieuwe patiënten; 3) de behandeling van contacten.

De afgelopen jaren hebben een aantal studies het gebruik van immunoprofylaxe (vaccinatie) en chemoprofylaxe (medicatie) onderzocht om de verspreiding van lepra te voorkomen onder de contacten van leprapatiënten. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is het meest frequent gebruikte vaccin ter wereld. Het is bekend als een vaccin tegen tuberculose, en wordt als onderdeel van het neonatale vaccinatieschema routinematig gegeven aan pasgeborenen in landen waar tuberculose endemisch is. BCG beschermt ook tegen lepra. In Brazilië adviseert de overheid BCG (her)vaccinatie als profylaxe om contacten uit het huishouden van nieuwe leprapatiënten te beschermen. Een Braziliaanse cohortstudie die dit beleid evalueerde, toonde een bescherming van BCG van 56% aan. Wel werden er een verhoogd aantal nieuwe leprapatiënten gevonden onder de contacten binnen 2-10 maanden na BCG vaccinatie.

De COLEP studie, uitgevoerd in het noordwesten van Bangladesh van 2002 tot 2009, liet zien dat het gebruik van een enkele dosering van het antibioticum rifampicine (SDR) als chemoprofylaxe in contacten van nieuwe leprapatiënten de incidentie van lepra in de eerste twee jaar na toediening met 57% vermindert in vergelijking met placebo; na vier en zes jaar werd geen additioneel effect gezien. BCG vaccinatie en SDR hebben elk een beschermend effect van ongeveer 60%. Echter uit de COLEP studie bleek ook dat het beschermend effect van SDR zelfs cumulatief was bij contacten die in het verleden BCG vaccinatie hadden gehad (80%).

Gebaseerd op deze ervaringen met BCG vaccinatie en SDR chemoprofylaxe in de preventie van lepra onder de contacten van leprapatiënten, werd er een trial geïnitieerd in Bangladesh om de effectiviteit van een gecombineerde strategie te evalueren (de MALTALEP studie). De MALTALEP studie (2012 tot 2018) is een cluster gerandomiseerde trial in het noordwesten van Bangladesh,

waarbij ongeveer 15,000 contacten van nieuwe leprapatiënten of alleen BCG krijgen, of BCG met SDR. De primaire uitkomstmaat is het ontwikkelen van lepra binnen twee jaar na het ontvangen van BCG met of zonder SDR.

In hoofdstuk 1 van het proefschrift wordt een algemene introductie gegeven. In hoofdstuk 2 wordt beschreven hoe het bloed van contacten van nieuwe leprapatiënten zonder klinische symptomen van lepra uit de COLEP studie wordt verzameld en geanalyseerd op drie verschillende tijdstippen over een periode van zes jaar. Hieruit blijkt dat de anti-PGL-I Ab waarden tijdens intake niet significant verschilden tussen contacten die lepra ontwikkelden tijdens de studie en diegenen die symptomenvrij bleven. Bovendien kon de aanwezigheid van anti-PGL-I antilichamen lepra niet voorspellen in deze populatie, aangezien er geen significante correlatie werd gevonden tussen anti-PGL-I Ab waarden bij intake en bij het ontwikkelen van lepra. Hoofdstuk 3 beschrijft de methodologie van de MALTALÉP trial.

In hoofdstuk 4 worden 21 contacten van nieuwe lepra patiënten beschreven die PB lepra ontwikkelden binnen 12 weken na BCG vaccinatie (0,40% van gevaccineerde contacten). Dit relatief hoge percentage wordt mogelijk veroorzaakt door een stimulatie van de celgedeelteerde immuniteit door homologen van *M. leprae* eiwitten (antigenen) die voorkomen in BCG. Als BCG gegeven wordt aan contacten die eerder aan *M. leprae* zijn blootgesteld, kan dit een immunreactie geven die leidt tot klinische symptomen van lepra.

In hoofdstuk 5 worden de bijwerkingen beschreven die ontstonden onder de contacten die BCG hadden ontvangen (bij 0,34% van gevaccineerde contacten), die voornamelijk bestonden uit huidulceraties. Vergelijkbaar met de pathologische T-cel immuniteit in PB leprapatiënten, hadden contacten met bijwerkingen verhoogde Th1 waarden als reactie op *M. leprae* specifieke eiwitten in volbloed testen. Echter, voor serum eiwitten geassocieerd met T-cel regulatie werden verlaagde waarden gevonden in reactie op *M. leprae* antigenen, hetgeen mogelijk ongecontroleerde T-cel immuniteit veroorzaakt die de huid beschadigt.

In hoofdstuk 6 worden de uitkomsten van de MALTALÉP trial beschreven. SDR verminderde het aantal nieuwe PB lepra gevallen onder de contacten die eerst gevaccineerd waren met BCG met 42%. Helaas was dit effect niet statistisch significant, doordat het aantal nieuwe leprapatiënten te laag was. Bovendien ontstond een groot deel van de nieuwe leprapatiënten (33.6%) binnen 8-12 weken na de BCG vaccinatie, de periode tussen vaccinatie en inname van SDR. Het is daarom moeilijk om te zeggen in hoeverre SDR de toename van nieuwe leprapatiënten onder contacten in het eerste jaar na BCG kan onderdrukken. Gebaseerd op deze studie kan geen aanbeveling worden gedaan over het

geven van de combinatie van BCG vaccinatie gevolgd door SDR als routine interventie om de verspreiding van de leprabacterie tegen te gaan en daarmee lepra te voorkomen. Wel is SDR als chemoprophylaxe sinds kort opgenomen in de richtlijnen van de WHO, omdat het als monotherapie een 57% reductie geeft in het voorkomen van lepra onder contacten van nieuwe leprapatiënten.

Tenslotte worden in de discussie de drie onderzoeksvragen (zoals geformuleerd in de inleiding) besproken aan de hand van de data die in het proefschrift aan het licht is gekomen.