Universiteit
Leiden
The Netherlands

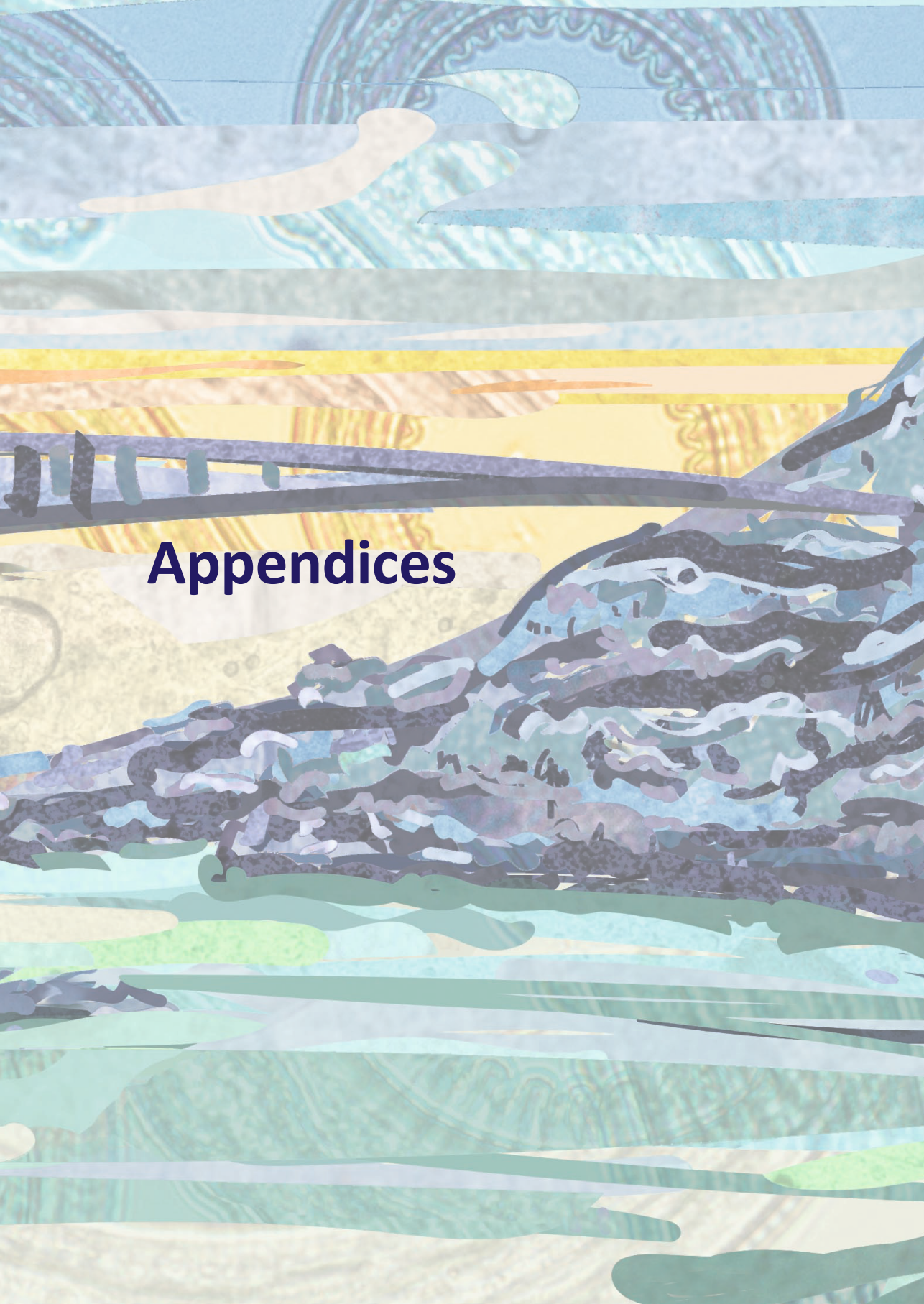
Building bridges: a multidisciplinary approach to controlled human hookworm infection

Hoogerwerf, M.

Citation
Hoogerwerf, M. (2024, June 5). *Building bridges: a multidisciplinary approach to controlled human hookworm infection*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3759745

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/1887/3759745

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

Samenvatting van dit proefschrift getiteld: 'Bruggen bouwen: een multidisciplinaire aanpak van het gecontroleerd humane mijnworm infectiemodel'.

Gecontroleerde humane infectiestudies worden al sinds de 19e eeuw gebruikt als vaccin, therapeuticum en steeds vaker als platform voor het ontwikkelen van vaccins en geneesmiddelen tegen infectieziekten. Bij dergelijke studies worden gezonde vrijwilligers blootgesteld aan een zorgvuldig gemonitorde infectie, waarna effecten van geneesmiddelen, vaccins, immunologische reacties en andere infectie-gerelateerde processen nauwgezet kunnen worden onderzocht. Belangrijke doorbraken in het onderzoek binnen de infectieziekten, zoals de overdraagbaarheid van gele koorts, besmettelijkheid van luchtwegvirussen, de ontwikkeling van het eerste geregistreerde malaria vaccin RTS'S en de registratie van het orale cholera vaccin voor reizigers, zijn (mede) mogelijk gemaakt door gecontroleerde infecties. Met name voor pathogenen die het armste deel van de wereld treffen, waar geld voor onderzoek vaak schaars is, is de efficiëntie van gecontroleerde infectiestudies van groot belang voor het ontwikkelen van mogelijke behandelingen en vaccins en voor het beter begrijpen van de onderliggende immunologische processen.

Een van die armoede-gerelateerde infecties wordt veroorzaakt door mijnwormen. Dit zijn kleine wormen, waarmee zo'n 300 miljoen mensen wereldwijd zijn besmet. Deze wormen vestigen zich in de dunne darm, waar ze door chronisch bloed- en eiwitverlies zorgen voor bloedarmoede en ondervoeding, met name bij kinderen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De wormen produceren eieren, die via de ontlasting in de omgeving terecht komen als er onvoldoende sanitaire voorzieningen zijn. Vanuit deze eieren ontwikkelen zich larven, die via de huid opnieuw mensen kunnen besmetten. In tegenstelling tot veel andere infecties, ontwikkelen mensen geen beschermende afweer tegen mijnworminfecties en kunnen dus voortdurend opnieuw besmet worden, ook na behandeling. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt doordat de volwassen wormen een remmende werking hebben op het afweersysteem, zodat zij zelf beter kunnen overleven. Hierdoor wordt echter ook geen goede bescherming opgewekt tegen nieuwe infecties. Er is nog weinig bekend over welke mechanismes eventueel wel tot bescherming kunnen leiden. Wel is bekend dat de huidige bestrijding van mijnworminfecties middels grootschalige behandelcampagnes onvoldoende effectief is door de voortdurende herbesmettingen die plaatsvinden. Een vaccin zou hierbij van grote waarde zijn. Er zijn echter nog weinig aanknopingspunten om effectieve vaccins te ontwikkelen. Het gecontroleerde humane infectiemodel biedt door de gecontroleerde opzet veel mogelijkheden om immunologische responsen beter te ontrafelen, en als er een vaccin wordt ontwikkeld de effectiviteit hiervan snel en efficiënt te onderzoeken.

Het concept gecontroleerde humane infectiestudie roept wel ethische vragen op: gezonde vrijwilligers worden blootgesteld aan een infectie, is dat wel ethisch toelaatbaar? Om deze vraag te beantwoorden zijn diverse ethische raamwerken opgesteld, om te definiëren

waaraan zo'n studie dan moet voldoen. Hierbij worden de ethische principes die gelden voor al het onderzoek met gezonde vrijwilligers aangehaald: onder andere de balans tussen de risico's en belasting versus de verwachte wetenschappelijke en maatschappelijke opbrengst, de rol van de financiële vergoeding en de autonomie van de deelnemer. De auteurs van deze raamwerken stellen dat mits aan deze ethische principes wordt voldaan gecontroleerde infectiestudies ethisch te verantwoorden zijn.

In dit proefschrift wordt de ontwikkeling van een gecontroleerd humaan mijnworm model beschreven, waarna wordt samengewerkt met diverse disciplines. Daarna wordt ingegaan op enkele ethische aspecten van gecontroleerde infectiestudies door middel van onderzoek naar motivatie en ervaringen van deelnemers.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we het landschap van gecontroleerde infectiestudies. Hierin laten we zien dat het aantal studies de afgelopen decennia fors is toegenomen, met een zeer divers palet van verschillende infectieziekten waarvoor een gecontroleerd infectiemodel is ontwikkeld.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de eerste opzet van het gecontroleerde mijnworm infectiemodel. We laten hier zien dat een dosis van 50 larven voldoende is voor een effectieve infectie die goed werd verdragen. Daarnaast laten we zien dat naarmate de infectie langer duurt de uitscheiding van eieren stabiliseert in een plateaufase. Dit plateau kan gebruikt worden als uitkomstmaat voor toekomstige onderzoeken. Er wordt echter nog wel veel variabiliteit gezien, wat de bruikbaarheid van het model als uitkomstmaat in vaccin- of geneesmiddelstudies vermindert.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we verdere verbeteringen van het humane mijnworm infectiemodel waarbij we hebben geprobeerd om de uitkomstmaat betrouwbaarder te maken. Dit hebben we gedaan door te onderzoeken of herhaalde infecties zorgen voor een stabielere uitscheiding van eieren in de ontlasting. Vervolgens hebben we Bayesiaanse statistiek toegepast op de gemeten ei-uitscheiding, om de variabiliteit hierin beter te kunnen beschrijven. Hierbij vonden we dat een herhaalde infectie inderdaad zorgt voor zowel hogere als stabielere ei-uitscheiding. Een derde infectie voegde hier echter niets aan toe. Een belangrijke factor in het verbeteren van de betrouwbaarheid van de ei-uitscheiding als uitkomstmaat, bleek het combineren van herhaalde metingen op verschillende tijdspunten tot een gemiddelde. Door gedurende een aantal weken in de plateaufase ei-uitscheiding te meten en hiervan een gemiddelde te nemen, nam de bruikbaarheid van deze uitkomst belangrijk toe. Hiermee stelden we vast dat het gecontroleerde mijnworminfectie model waarschijnlijk het beste werkt met een dosis van tweemaal 50 larven.

Het model dat we ontwikkelden in hoofdstuk 3 en 4, is vervolgens toegepast op een immunisatiestudie beschreven in **hoofdstuk 6**. In dit onderzoek werden vrijwilligers blootgesteld aan een kortdurende infectie met larven, waarna de infectie weer werd

geklaard door behandeling met albendazol. Hierdoor ontstond alleen blootstelling aan de larven-fase van infectie. Na drie van dergelijke immunisaties werden alle vrijwilligers geïnfecteerd met mijnwormen, die deze keer wel het volwassen stadium bereikten. Hierbij bleek dat de vrijwilligers die geïmmuniseerd waren met larven, en dan met name degenen die hierop een sterke reactie in de huid vertoonden, een lagere ei-uitscheiding hadden dan vrijwilligers die een placebo-immunisatie hadden ondergaan. Deze vrijwilligers lieten ook een meer uitgesproken respons in met name IgG1 zien. Hiermee toonden we aan dat het mogelijk is om een beschermende respons op te wekken door kortdurende blootstelling aan larven, waarbij de huid potentieel een belangrijke rol speelt in het opwekken van die bescherming.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we hoe een brug werd geslagen naar het microbioom onderzoek. Het microbioom van de deelnemers aan de studie beschreven in hoofdstuk 4 werd onderzocht voor, tijdens en na hun deelname aan het mijnwormonderzoek. Dit onderzoek liet zien dat vrijwilligers met meer maag-darmklachten gedurende de eerste fase van de infectie een meer instabiel microbioom van de darm hebben. Dit herstelde weer in de chronische fase van de infectie. Of deze instabiliteit wordt veroorzaakt door de komst van de larven en de daardoor veroorzaakte enteritis of dat personen met een meer instabiel microbioom ook sneller klachten krijgen kon niet worden onderscheiden.

In **hoofdstuk 7** werd een andere discipline geëxploreerd: die van de onderzoeksethiek. Middels vragenlijsten werd onderzocht wat de motivaties waren van de deelnemers aan gecontroleerde humane infectiestudies; hoe ze hun deelname hebben overwogen en hoe ze hun deelname hebben ervaren. Hieruit bleek dat hoewel de financiële vergoeding belangrijk was, dit voor bijna de helft van de deelnemers niet de belangrijkste motivatie voor deelname was; het bijdragen aan onderzoek, aan de behandeling van ziektes en interesse in het onderwerp bleken ook belangrijke motivators voor deelname. Ook wogen vrijwilligers veel factoren mee in hun beslissing om deel te nemen, waaronder vertrouwen in het studieteam, de tijdsinvestering en de kans op het ontwikkelen van klachten. Het overgrote deel van de deelnemers was trots op hun deelname, zou nogmaals meedoen en zou het anderen ook aanraden.

In de samenvattende discussie in **hoofdstuk 8** bespreken we welke verbeteringen er verder mogelijk zijn aan de gecontroleerde humane infectiemodellen en hoe deze verbeteringen door interdisciplinaire samenwerking tot stand kunnen komen. Zo kan samenwerking met geavanceerde statistiek zorgen voor het preciezer maken van uitkomstmaten, waarmee deelnemersaantallen kunnen worden verkleind en kleinere effecten beter kunnen worden opgespoord. Door meer samenwerking kan een betere registratie van ongewenste effecten worden vastgelegd, waarbij door het combineren van data en geavanceerd modelleerwerk mogelijk beter kan worden voorspeld welke vrijwilligers ernstiger klachten gaan krijgen. Hiermee kan inclusie en veiligheid van studies worden verbeterd. Ook wordt het belang van het betrekken van deelnemers bij het opzetten van studies onderstreept, waarbij

de inbreng van deze deelnemers belangrijke informatie kan geven over wat vrijwilligers daadwerkelijk een last of risico vinden en waar voor hen die grens kan liggen. Door het includeren van verschillende specialismes bij het opzetten en uitvoeren van studies kan de wetenschappelijke opbrengst van een individuele studie worden vergroot. Omdat het hier studies betreft met vrijwilligers, kan zelfs worden beargumenteerd dat een dergelijke multidisciplinaire samenwerking ethisch verplicht is om het maximale te halen uit de investering die de vrijwilliger belangeloos doet. Door multidisciplinaire samenwerking kan de afstand tussen onderzoeksdisciplines worden overbrugd, tot het gezamenlijke doel om gezondheidszorg voor iedereen te verbeteren.