



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Plasmodium falciparum and Necator americanus in Gabon: observation, intervention, and controlled human infection

Alabi, A.

Citation

Alabi, A. (2026, September 2). *Plasmodium falciparum and Necator americanus in Gabon: observation, intervention, and controlled human infection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4308960>

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/1887/4308960>

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

Samenvattingen

Hoofdstuk 1

Dit hoofdstuk gaat in op malaria en haakwormziekte als belangrijke parasitaire aandoeningen. Ondanks dat ze in landen met een hoog inkomen grotendeels zijn uitgeroeid, vormen ze in gebieden met beperkte middelen nog steeds een aanzienlijke gezondheids- en economische last. Er wordt gesteld dat beide ziekten, hoewel ze in verband worden gebracht met armoede, sterk samenhangen met slechte sanitaire voorzieningen, beperkte toegang tot gezondheidszorg en blootstelling aan omgevingsfactoren, waardoor kwetsbare bevolkingsgroepen in Sub-Sahara Afrika onevenredig zwaar worden getroffen. Het hoofdstuk benadrukt de noodzaak van geïntegreerde bestrijdingsstrategieën, waaronder verbeterde diagnostiek, vaccins, geneesmiddelen, volksgezondheidsinfrastructuur, betrokkenheid van belanghebbenden en interventies zoals vectorbestrijding en *Water, Sanitation and Hygiene* (WASH)-programma's. Ook worden de uitdagingen bij de ontwikkeling van vaccins besproken, gezien de complexe biologie van beide parasieten en het ontbreken van steriele immuniteit na een natuurlijke infectie. Een belangrijk aandachtspunt is de introductie van *Controlled Human Hookworm Infection* (CHHI; gecontroleerde humane haakwormziekte infectie) -studies in Gabon als platform voor het bestuderen van interacties tussen gastheer en parasiet en het testen van interventies in de toekomst. Het hoofdstuk sluit af met een overzicht van de structuur van het proefschrift, waarin diagnostiek, de werkzaamheid van vaccins, betrokkenheid van stakeholders en onderzoek naar haakwormen in endemische gebieden worden onderzocht.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk worden de oorzaken van acute koortsziekten (*acute febrile illness*, AFI) bij poliklinische patiënten in Gabon, Malawi en Brazilië onderzocht met behulp van een symptoom-gestuurde diagnostische aanpak. Hierbij werden klinische beoordeling, sneltesten, kweken, serologie en PCR gecombineerd. Aan het onderzoek namen 1.915 deelnemers deel. Er werd een breed scala aan bacteriële en niet-bacteriële oorzaken van koorts vastgesteld. Malaria bleef een belangrijke oorzaak van AFI in Gabon en Malawi, terwijl arbovirale infecties (dengue, chikungunya en Zika) prominenter aanwezig waren in Brazilië. Ook werden er respiratoire pathogenen, bloedbaaninfecties en co-infecties geïdentificeerd, wat de complexiteit van het

diagnosticeren van koorts in tropische omgevingen aantoon. Uit het onderzoek bleek dat diagnostische onzekerheid vaak bleef bestaan ondanks uitgebreide diagnostiek, waarbij veel gevallen ongeclassificeerd bleven. Het antibioticagebruik verschilde aanzienlijk tussen de locaties, variërend van conservatief gebruik in Gabon tot wijdverbreid gebruik in Malawi, wat zorgen oproept over onjuist antibioticagebruik en antimicrobiële resistentie. Over het geheel genomen benadrukt het hoofdstuk de beperkingen van de huidige diagnostische hulpmiddelen voor de behandeling van AFI en onderstreept het de noodzaak van verbeterde *point-of-care-biomarkers* om bacteriële en niet-bacteriële infecties beter te kunnen onderscheiden en passende behandelingsbeslissingen te kunnen nemen in omgevingen met beperkte middelen.

Hoofdstuk 3

Aansluitend op de conclusies uit hoofdstuk 2 evalueert dit hoofdstuk de prestaties van de STANDARD Q Malaria/CRP DUO sneltest (S-DUO) bij kinderen met een acute koortsziekte in Lambaréné, Gabon. Deze test is ontwikkeld om tegelijkertijd malaria te diagnosticeren en C-reactief proteïne (CRP) te meten als potentiële biomarker ter ondersteuning van beslissingen over antibioticavoorschriften. In totaal namen 415 kinderen deel aan het onderzoek; bij ongeveer 42% van de deelnemers werd malaria vastgesteld met behulp van microscopie. De S-DUO-test vertoonde een hoge sensitiviteit (99,1%) voor malariadetec-tie, kwam sterk overeen met standard malariadiagnostiek en bevestigde zijn bruikbaarheid in gebieden waar malaria endemisch is. De CRP-component was echter minder effectief in het onderscheiden van bacteriële en niet-bacteriële oorzaken van koorts. Hoewel de CRP-waarden significant hoger waren bij bacteriële infecties, was de drempelwaarde van 20 mg/L van de test onvoldoende nauwkeurig om het antibioticabeleid op te baseren. De bevindingen suggereren dat een hogere CRP-drempelwaarde (>40 mg/L) in deze context wellicht geschikter is. Over het geheel genomen concludeert het hoofdstuk dat, hoewel de dubbele sneltest effectief is voor de diagnose van malaria, verdere optimalisatie van de CRP-component noodzakelijk is voordat deze test daadwerkelijk kan bijdragen aan verbeterd antibioticabeleid in malaria-endemische gebieden.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk wordt een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie beschreven waarin de

veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en beschermen-de werkzaamheid van het door bestraling verzwakte PfSPZ-malariavaccin wordt geëvalueerd bij kinderen van één tot twaalf jaar in Lambaréné, Gabon. Het doel van de studie was om vast te stellen of het vaccin kinderen die in een malaria-endemisch gebied wonen veilige kan beschermen tegen natuurlijk verworven *Plasmodium falciparum*-infectie. In totaal werden tweehonderd kinderen ingeschreven en in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd om ofwel het PfSPZ-vaccin (134 kinderen) ofwel een placebo (66 kinderen) te krijgen. De deelnemers kregen drie doses toegediend op dag 1, 8 en 29. Voor de derde dosis kregen alle kinderen krgen artemether-lumefantrine om latente parasitemie te elimineren. Het vaccin vertoonde een mild bijwerkingenprofiel, met overwegend milde lokale en systemische bijwerkingen. Er deden zich in beide groepen ernstige bijwerkingen voor, maar deze hielden geen verband met de vaccinatie. Er werden geen vaccinatiegerelateerde sterfgevallen gemeld. Hoewel bij een deel van de gevaccineerde kinderen voorbijgaande leukocytose en trombocytopenie werden waargenomen, verdwenen deze zonder klinische gevolgen. Ondanks het opwekken van een sterke immuunreactie, vertoonde het vaccin een beperkte beschermende werkzaamheid. Tijdens de primaire follow-upperiode (2–26 weken na vaccinatie) ontwikkelde 19% van de gevaccineerde kinderen een *P. falciparum*-infectie tegenover 22% van de placebogroep, wat resulteerde in een totale vaccineffectiviteit van 9% (95% Betrouwbaarheidsinterval –75 tot 53; $p = 0,78$). De studie suggereert dat het gebrek aan effectiviteit mogelijk te verklaren is door reeds bestaande of submicroscopische malaria-infecties vóór vaccinatie, die de immuunrespons kunnen onderdrukken en de effectiviteit van het vaccin kunnen verminderen. Geconcludeerd wordt dat hoewel het PfSPZ-vaccin veilig en immunogeen is bij kinderen, parasietklaring vóór vaccinatie en verbeterde vaccinatiestrategieën wellicht noodzakelijk zijn om zinvolle bescherming te bereiken in malaria-endemische populaties

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk beschrijft de voorbereidende stappen die zijn genomen om een gecontroleerde haakworminfectie bij mensen (*controlled human hookworm infection*; CHHI) -model op te zetten in Gabon, met als doel de ontwikkeling van haakwormvaccins en -geneesmiddelen in sub-Sahara Afrika te versnellen. Gezien de hoge ziektelast van haakworminfecties, de beperkingen van massale medicijntoediening (*mass drug administration*; MDA) en de hoge herinfectiecijfers, wordt in dit hoofdstuk

beargumenteerd dat CHHI een sneller en effectiever platform zou kunnen bieden voor het testen van nieuwe interventies. Ter ondersteuning hiervan werd in november 2019 in Lambaréné, Gabon, een stakeholdersbijeenkomst gehouden met onderzoekers, regelgevende instanties, ethici, clinici, sociale wetenschappers en vertegenwoordigers van de gemeenschap deelnamen. De discussies waren gericht op de regulatoire, ethische, sociaal-culturele en operationele vereisten voor een veilige implementatie van CHHI in een endemische Afrikaanse omgeving. Belangrijke aandachtspunten waren onder meer het ontwikkelen van passende ethische richtlijnen, het waarborgen van *informed consent* (geïnformeerde toestemming), het weg nemen van bezorgdheid binnen de gemeenschap over opzettelijke infectie, het vaststellen van een passende vergoeding voor deelnemers en het versterken van het regelgevend toezicht. Het hoofdstuk benadrukt ook het belang van betrokkenheid van de gemeenschap en voorlichting van het publiek om wantrouwen en culturele bezwaren rond klinisch onderzoek weg te nemen. De operationele discussies richtten zich op het opbouwen van lokale capaciteit om haakworm-infectiemateriaal te produceren, met gebruik van een lokale *Necator americanus*-stam, en het waarborgen van kwaliteitsborging. Over het geheel genomen toont het hoofdstuk aan dat het opzetten van CHHI in Afrika haalbaar is, maar dat er sterk ethisch toezicht, regelgevende voorbereiding, lokale infrastructuur en voortdurende samenwerking tussen belanghebbenden nodig is om een veilige implementatie te garanderen.

Hoofdstuk 6

Dit hoofdstuk beschrijft de eerste gecontroleerde studie naar haakworminfectie bij mensen (CHHI) die is uitgevoerd in een haakworm-endemische populatie in Afrika, waarbij de veiligheid en besmettelijkheid van lokaal afkomstige *Necator americanus*-larven in Lambaréné, Gabon, werd beoordeeld. Aan de fase I-studie namen vijftien gezonde volwassen mannen deel: tien kregen 50 haakwormlarven toegediend en vijf kregen een placebo. De deelnemers werden gedurende 24 weken gevolgd. Alle blootgestelde deelnemers ontwikkelden tegen week 9 een patente haakworminfectie, wat bevestigt dat de lokaal afkomstige larven zeer infectieus waren. Het aantal eieren bleef binnen het bereik van lichte tot matige natuurlijke infecties. Bij haakworm-naïeve Europese deelnemers werd een hoger aantal eieren waargenomen dan bij Gabonese deelnemers die wel aan haakwormen waren blootgesteld, wat wijst op mogelijk natuurlijk verworven immuniteit in endemische populaties.

De infectie werd over het algemeen goed verdragen. De meeste bijwerkingen waren mild en van voorbijgaande aard, waaronder lokale huidreacties op de inoculatieplaats en gastro-intestinale symptomen zoals buikpijn, misselijkheid en een opgeblazen gevoel. Het aantal eosinofielen nam toe na infectie en keerde vervolgens geleidelijk terug naar de uitgangswaarde, wat past bij de verwachte immuunreacties. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld die verband hielden met de haakworminfectie. Door de veiligheid, haalbaarheid en reproduceerbaarheid van CHHI in een endemische Afrikaanse setting aan te tonen, legt dit hoofdstuk een belangrijk fundament voor de toekomstige ontwikkeling van haakwormvaccins, het testen van geneesmiddelen en onderzoek naar immuunreacties van de gastheer in de populaties die het zwaarst door de ziekte worden getroffen.

Hoofdstuk 7

Dit laatste hoofdstuk vat de bevindingen van het proefschrift samen en legt een verband tussen de onderzoeken naar malaria (**hoofdstukken 2–4**) en de onderzoeken naar haakwormen (**hoofdstukken 5–6**). Er wordt gesteld dat beide ziekten geïntegreerde, contextspecifieke strategieën vereisen die aandacht besteden aan diagnostiek, preventie, immuniteit en implementatieproblemen in endemische gebieden zoals Gabon. Voor malaria benadrukt het hoofdstuk dat de behandeling van acute koortsziekten verder moet gaan dan het gelijkstellen van koorts aan malaria, aangezien co-infecties veel voorkomen en de diagnostische onzekerheid groot blijft. Het benadrukt de noodzaak van verbeterde *point-of-care*-diagnostiek, de ontwikkeling van biomarkers en de potentiële rol van kunstmatige intelligentie bij het verbeteren van klinische besluitvorming en verantwoord antibioticagebruik. Het hoofdstuk gaat ook in op de beperkte werkzaamheid van het PfSPZ-malariavaccin en suggereert dat eerdere blootstelling aan malaria en bestaande immuniteit de effectiviteit van het vaccin kunnen verminderen. Het hoofdstuk pleit voor verder onderzoek naar alternatieve vaccinatiestrategieën, doseringsschema's en voorafgaande behandeling om vaccingerelateerde bescherming in endemische populaties te verbeteren.

Voor haakwormen belicht dit hoofdstuk de succesvolle implementatie van gecontroleerde haakworminfectie bij mensen (CHHI) in Gabon en wordt besproken hoe eerdere blootstelling van invloed kan zijn op de immuunrespons, de ernst van de symptomen en de parasitaire belasting. Er wordt benadrukt dat CHHI een waardevol platform vormt voor het

bestuderen van immuniteit en het versnellen van de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen in endemische gebieden.

Ten slotte onderstreept het hoofdstuk het belang van betrokkenheid van stakeholders, ethisch toezicht, lokale capaciteitsopbouw en sterke gezondheidszorg om wetenschappelijke vooruitgang om te zetten in duurzame maatregelen voor ziektebestrijding. Al met al wordt geconcludeerd dat de aanpak van malaria en haakwormen in endemische gebieden een multidisciplinaire samenwerking vereist waarin biomedisch onderzoek, volksgezondheidsstelsels en betrokkenheid van de gemeenschap worden geïntegreerd.