



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Field-deployable immunodiagnostics for poverty-associated infectious diseases: development and use cases in public health

Pierneef, L.

Citation

Pierneef, L. (2026, September 10). *Field-deployable immunodiagnostics for poverty-associated infectious diseases: development and use cases in public health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309401>

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/1887/4309401>

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

Nederlandse samenvatting

Lepra en tuberculose (TB) blijven belangrijke volksgezondheidsuitdagingen in lage- en middeninkomenslanden, waar beperkte toegang tot snelle en betrouwbare diagnostiek leidt tot vertraagde detectie en voortdurende transmissie. Bij lepra is diagnose grotendeels afhankelijk van klinische herkenning, waardoor infecties vaak laat worden vastgesteld en asymptomatische transmissie onopgemerkt kan blijven. TB diagnostiek is daarentegen sterk afhankelijk van sputum-gebaseerde laboratoriumtesten, die niet altijd toepasbaar zijn in kwetsbare populaties en afhankelijk zijn van een beperkte en soms kwetsbare diagnostische infrastructuur. Gezamenlijk onderstrepen deze beperkingen de behoefte aan snelle, gebruiksvriendelijke diagnostische tools die geschikt zijn voor gebruik in het veld en die zowel vroege detectie van infectie als het monitoren van transmissie op populatieniveau mogelijk maken.

Dit proefschrift onderzoekt de ontwikkeling, validatie en implementatie van in het veld toepasbare immunodiagnostische hulpmiddelen op basis van het UCP-LFA-platform voor de detectie en monitoring van infectieziekten die samenhangen met armoede, met een primaire focus op lepra en aanvullende toepassingen voor TB en COVID-19. Door technologische innovatie van diagnostische testen te combineren met grootschalige veldstudies beoogt dit onderzoek bij te dragen aan effectievere strategieën voor ziektebestrijding en surveillance in omgevingen met beperkte middelen en infrastructuur.

De eliminatie van lepra is gericht op het onderbreken van de transmissie van *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), die zich niet beperkt tot huishoudens van patiënten. Omdat in veel landen de onderbreking van transmissie nog niet bereikt is, is er behoefte aan een test die geïnfecteerde asymptomatische individuen kan identificeren die de transmissie in stand kunnen houden. Om de eliminatie van lepra te monitoren, is het essentieel om geschikte indicatoren te identificeren die de transmissie binnen een populatie weerspiegelen. Antistoffen tegen *M. leprae* antigenen wijzen op infectie, maar kunnen geen onderscheid maken tussen een recente of eerdere infectie. In dit kader beschrijft **Hoofdstuk 2** een systematische review van de beschikbare literatuur naar serologische testen voor anti-*M. leprae*-antilichamen bij kinderen zonder klinische lepra die in endemische gebieden wonen. Aangezien antilichaamresponsen bij jonge kinderen per definitie wijzen op recente infectie, werd in dit hoofdstuk onderzocht of anti-PGL-I seroprevalentie gebruikt kan worden als maat voor de huidige transmissie van *M. leprae*. Er werd literatuuronderzoek uitgevoerd in PubMed, Infolep, Web of Science en de Virtual Health Library. Dertig artikelen uit tien landen voldeden aan de inclusie criteria. In alle studies werden antistoffen tegen phenolic glycolipid-I (PGL-I) of synthetische varianten daarvan gemeten, zowel kwantitatief (ELISA of UCP-LFA) als kwalitatief (ML-flow of NDO-LID sneltesten). De mediane seroprevalentie bij kinderen in endemische gebieden was 14.9% en bleef stabiel over de tijd wanneer de incidentie van de ziekte niet veranderde. Hoewel kwantitatieve anti-PGL-I serologie onder jonge kinderen daarmee veelbelovend leek als proxy voor transmissie, bleek vergelijking tussen gebieden beperkt mogelijk door verschillen in gebruikte testen en afkapwaarden.

In **Hoofdstuk 3** wordt de definitieve versie van een kwantitatieve sneltest voor de detectie van *M. leprae* infectie geëvalueerd, de PGL-I QURapid. Deze test, gebaseerd op UCP-LFA-technologie, meet anti-PGL-I IgM antilichamen in vingerprikbloed en serum. In dit hoofdstuk

worden de diagnostische prestaties, reproduceerbaarheid en toepasbaarheid van de test in veldomstandigheden onderzocht. Er wordt aangetoond dat de test multibacillaire leprapatiënten met hoge sensitiviteit en specificiteit kan identificeren, in zowel vingerprikbloed en serum, terwijl resultaten al binnen enkele minuten beschikbaar zijn. Ook wordt de inzet van een gehumaniseerde recombinante anti-PGL-I IgM controle beschreven, waarmee testprestaties kunnen worden gemonitord en gestandaardiseerde afkapwaarden kunnen worden vastgesteld. De resultaten laten zien dat de PGL-I QURapid voldoet aan de door de WHO opgestelde criteria voor point-of-care diagnostiek en geschikt is voor implementatie binnen publieke gezondheidsprogramma's in endemische gebieden.

In **Hoofdstuk 4** wordt een veldstudie beschreven die is uitgevoerd in de deelstaat Bihar in India. In deze studie werd met behulp van de kwantitatieve UCP-LFA-test de seroprevalentie van anti-PGL-I IgM-antilichamen bepaald bij 1.857 kinderen in de leeftijd van drie tot elf jaar, afkomstig uit twaalf endemische dorpen. In dit hoofdstuk wordt onderzocht in hoeverre seropositiviteit bij jonge kinderen kan dienen als indicator voor recente *M. leprae* transmissie in endemische gebieden. De resultaten laten zien dat 11.58% van de kinderen seropositief was voor anti-PGL-I IgM, een niveau dat vergelijkbaar is met eerdere studies in andere endemische regio's zonder profylactische interventies. Daarnaast wordt beschreven dat de UCP-LFA een laagdrempelig en praktisch toepasbaar instrument is, dat goed integreert in grootschalige serosurveys en goed werd geaccepteerd door zowel lokaal zorgpersoneel als de betrokken gemeenschappen. De bevindingen ondersteunen het potentieel van anti-PGL-I serologie bij kinderen als hulpmiddel om recente transmissie van *M. leprae* te monitoren in de context van lepra eliminatieprogramma's.

Hoofdstuk 5 beschrijft een tweede sero-epidemiologische studie in rurale en stedelijke gebieden in Indonesië. In deze studie werd bij 637 schoolgaande kinderen (6–15 jaar) de seroprevalentie van anti-PGL-I IgM-antilichamen bepaald met behulp van de voor gebruik in het veld toepasbare kwantitatieve UCP-LFA-test (PGL-I QURapid), waarbij tevens sociaaleconomische factoren en de aanwezigheid van worminfecties werden meegenomen. De resultaten laten zien dat de totale seroprevalentie 12.2% bedroeg, met duidelijke verschillen tussen regio's: in rurale gebieden werden aanzienlijk hogere percentages gevonden (tot 31.0% in Zuidwest Sumba) dan in stedelijke gebieden (3.1–3.8%). Daarnaast was de seroprevalentie significant hoger onder kinderen uit lage sociaaleconomische scholen (13.7%) vergeleken met hoge SES-scholen (4.1%). Ook werd een sterke associatie gevonden tussen worminfecties en verhoogde anti-PGL-I IgM-niveaus; kinderen met een worminfectie waren vaker seropositief dan kinderen zonder infectie. Deze bevindingen wijzen op verhoogde *M. leprae* transmissie in rurale, sociaaleconomisch kwetsbare en worm-geïnfecteerde populaties. Het hoofdstuk benadrukt daarmee het belang van geïntegreerde infectieziektebestrijding, waarbij zowel lepra als worminfecties worden meegenomen. Daarnaast wordt bevestigd dat de PGL-I QURapid een effectief instrument is voor serologische monitoring en het identificeren van hotspots met verhoogde transmissie, waarmee gerichte interventies in endemische gebieden kunnen worden ondersteund.

In **Hoofdstuk 6** wordt de implementatie van grootschalige serologische monitoring beschreven binnen de Post-ExpOsure Prophylaxis for LEprosy (PEOPLE)-studie in de

Comoren en Madagaskar (2019–2023). In deze studie werd de toediening van verschillende manieren van post-exposure profylaxe met rifampicine aan contacten van leprapatiënten geëvalueerd, in combinatie met actieve opsporing van nieuwe gevallen. Daarnaast werd in 16 van de 64 deelnemende dorpen gedurende drie opeenvolgende jaren de seroprevalentie van anti-PGL-I IgM gemeten bij nieuw gediagnosticeerde leprapatiënten en bij meer dan 17.000 huishoudelijke en buurtcontacten. Vingerprikbloed werd ter plaatse door lokaal personeel geanalyseerd met behulp van de veldtoepasbare, kwantitatieve UCP-LFA-test. De resultaten laten zien dat 92.5% van de multibacillaire patiënten met een bacteriële index van ≥ 1 seropositief was, wat de hoge sensitiviteit van de test in veldomstandigheden bevestigt. Voorafgaand aan de interventies varieerde de seroprevalentie onder contacten tussen 21.9% en 27.4% tussen de verschillende locaties. Na twee jaar actieve opsporing van gevallen en toediening van profylaxe was de seroprevalentie in alle studiegebieden significant gedaald tot 11.6%–22.8%. Daarnaast werd een significante daling in anti-PGL-I IgM-niveaus op individueel niveau waargenomen bij aanvankelijk seropositieve personen. Deze daling werd gezien ongeacht het al dan niet ontvangen van profylaxe. De bevindingen suggereren dat de combinatie van actieve case finding en profylaxe leidt tot een afname van *M. leprae* infectieniveaus in de populatie. Dit hoofdstuk laat daarmee zien dat de anti-PGL-I UCP-LFA geschikt is voor grootschalige serologische surveillance en het monitoren van de impact van leprabestrijdingsinterventies op populatieniveau.

In **Hoofdstuk 7** wordt de reikwijdte van het proefschrift verbreed door de toepassing van host-biomarker-gebaseerde UCP-LFAs te onderzoeken voor een andere mycobacteriële ziekte: TB. In dit hoofdstuk worden de diagnostische prestaties van deze assays voor het onderscheiden van actieve en latente TB onderzocht, evenals COVID-19-patiënten en gezonde controles, en wordt de bruikbaarheid van deze testen voor triage-doeleinden besproken. De resultaten laten zien dat de onderzochte biomarkers een hoge mate van diagnostische nauwkeurigheid bieden, onder andere voor het onderscheiden van latente infectie en actieve TB (AUC 0.94), en voor het differentiëren tussen gezonde individuen en COVID-19-patiënten (AUC 0.99). Daarnaast blijkt dat deze markers ook bruikbaar zijn voor het monitoren van behandeling bij zowel TB als COVID-19. Dit hoofdstuk laat daarmee zien dat niet-sputum gebaseerde, kwantitatieve LFAs een veelbelovend alternatief kunnen vormen als aanvullende diagnostische en monitoringstool voor respiratoire infectieziekten, en onderstreept de bredere toepasbaarheid van het UCP-LFA-platform.

Samenvattend laat dit proefschrift zien dat het UCP-LFA platform een veelzijdig en schaalbaar diagnostisch systeem vormt voor de detectie en monitoring van infectieziekten in uiteenlopende epidemiologische contexten. Voor lepra blijkt kwantitatieve anti-PGL-I IgM-serologie een waardevolle indicator van infectie en transmissie, met toepassingen variërend van individuele diagnostiek tot grootschalige serosurveillance en evaluatie van volksgezondheidsinterventies. De resultaten uit veldstudies in India, Indonesië, de Comoren en Madagaskar tonen aan dat deze benadering niet alleen geschikt is voor het identificeren van geïnfecteerde individuen, maar ook voor het opsporen van verborgen transmissie hotspots en het volgen van veranderingen in infectie niveaus over tijd. Daarnaast benadrukken de bevindingen het belang van geïntegreerde strategieën, waarin diagnostiek, behandeling en preventie gezamenlijk worden ingezet en worden afgestemd op lokale epidemiologische en sociaaleconomische omstandigheden. De resultaten voor TB en

COVID-19 illustreren de brede toepasbaarheid van het UCP-LFA-platform voor verschillende infectieziekten. Host-biomarker-gebaseerde UCP-LFAs bieden perspectief als snelle, niet-invasieve en tools die geschikt zijn voor het veld voor zowel triage als monitoring van respiratoire infectieziekten, vooral in settings waar toegang tot laboratoriumdiagnostiek beperkt is. Tot slot onderstreept dit proefschrift dat de grootste impact niet alleen ligt in het ontwikkelen van perfecte diagnostische tests, maar in het slim inzetten van beschikbare tools binnen realistische publieke gezondheidsstrategieën. Zelfs wanneer diagnostische methoden niet volledig alle klinische of epidemiologische vragen beantwoorden, kunnen zij toch cruciale informatie leveren om transmissie te detecteren, interventies te sturen en eliminatiedoelen dichterbij te brengen.