

# Gecontroleerde humane infecties

Ingrid Kamerling, Meta Roestenberg

## Samenvatting

Gecontroleerde humane infectiemodellen zijn een wetenschappelijk, ethisch en klinisch robuust instrument dat vaccin- en geneesmiddelenontwikkeling en pathofysiologisch onderzoek in de infectieziekten kan versnellen. Strikte protocollering en regulatoire internationale kaders zorgen voor adequate risicobeheersing en ethische verantwoording. Hoewel CHIM's geen substituut zijn voor grootschalige veldstudies bij diverse populaties, zijn ze essentieel waar diermodellen tekortschieten of snelle klinische validatie noodzakelijk is. Nederland loopt voorop in het ontwikkelen en uitvoeren van CHIM's wereldwijd en heeft daarmee belangrijke verantwoordelijkheid en expertise, die met de oprichting van InFECT-NL gebundeld is.

## Abstract

Controlled human infection models are a scientifically, ethically and clinically robust tool that can accelerate vaccine development, drug development and pathophysiological research in infectious diseases. Strict protocols and regulatory international frameworks ensure adequate risk management and ethical accountability. Although CHIMs are not a substitute for large-scale field studies in diverse populations, they are essential tools in product development pipelines where animal models fall short or rapid clinical validation is necessary. The Netherlands are at the forefront of the development and execution of CHIMs worldwide and therefore have important international expertise which has been united with the establishment of InFECT-NL.

## Inleiding

In de afgelopen decennia is het werken met gecontroleerde humane infectiemodellen (Controlled Human Infection Models, CHIM's) wereldwijd toegenomen. Nederland is een van de weinige landen - naast het Verenigd Koninkrijk (UK) en de Verenigde Staten (VS) - waar dergelijke studies frequent uitgevoerd worden. Het principe van een CHIM's is het experimenteel infecteren van gezonde vrijwilligers met een ziekteverwekker onder strikt gecontroleerde omstan-

digheden [1-4]. Dergelijke studies leveren een grote hoeveelheid zeer waardevolle data op omdat een kleine groep vrijwilligers nauwkeurig gevolgd wordt vóór, gedurende en na de infectie. Historisch werden CHIM's veelal gebruikt om de postulaten van Koch te bewijzen: klassiek is het voorbeeld van de Australische arts Barry Marshall die *H. pylori* dronk om te bewijzen dat deze bacterie verantwoordelijk was voor de gastritis die hij vervolgens ontwikkelde. Helaas werden in het verleden ook infectiestudies verricht onder ethisch dubieuze omstandigheden zoals de inoculatie van James Phipps door Edward Jenner en de expositie van kinderen in instellingen aan het hepatitis A-virus [5]. Met de implementatie van de principes van vrijwillig *informed consent* met de Code van Neurenberg (1947) en later de Declaratie van Helsinki (1964) zijn de huidige gecontroleerde humane infecties aan dezelfde grondige ethische principes onderworpen als bijvoorbeeld fase I-medicijnstudies, waaraan ook gezonde volwassenen deelnemen. Tegenwoordig worden CHIM's niet alleen gebruikt om de pathofysiologie van infecties te onderzoeken, maar ook in toenemende mate om nieuwe farmaceutische producten (vaccins en medicijnen) in een vroeg stadium van klinische ontwikkeling te testen op effectiviteit. Nu CHIM's een steeds belangrijker plaats innemen in de productontwikkeling voor infectieziekten, worden wetenschappelijke, regulatoire en ethische kaders speciaal voor CHIM's ontwikkeld [6]. In dit artikel geven we (auteurs) een overzicht van de belangrijkste overwegingen bij het toepassen van CHIM's.

## Wetenschappelijke methodologie

In CHIM-studies worden gezonde volwassen vrijwilligers experimenteel blootgesteld aan goed gekarakteriseerde stammen van virussen, bacteriën of

INFECTA en CHDR, afdeling Infectieziekten, dr. I.M.C. Kamerling, klinisch farmacoloog. INFECTA en LUMC, LUCID (Leiden University Center for Infectious Diseases), prof. dr. M. Roestenberg, internist-infectioloog. Correspondentieadres: [idevisser@INFECTA.org](mailto:idevisser@INFECTA.org)

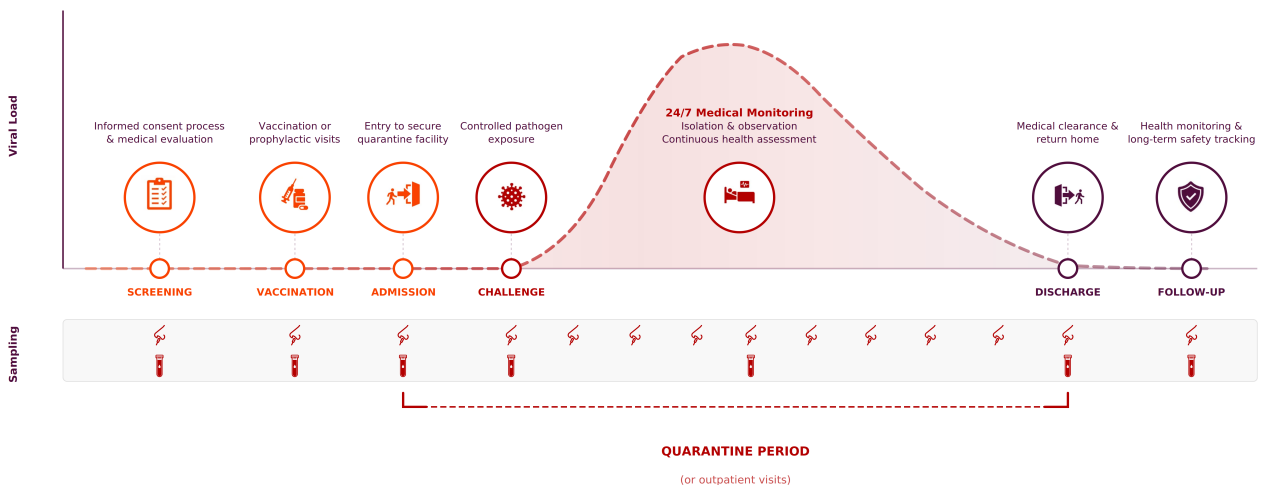
parasieten. Daarnaast kan de toediening van een levend verzwakt virus vaccin ook als 'challenge materiaal' gebruikt kan worden.

Het ziekteverloop van dergelijke infecties is veelal bekend op basis van eerdere epidemiologische data, en infecties zijn ofwel behandelbaar ofwel *self-limiting*. Voor malaria wordt bijvoorbeeld gewerkt met artemisinegevoelige parasieten en bij pneumokokken- of kinkhoestinfecties wordt gewerkt met referentiestammen die gevoelig zijn voor behandeling met respectievelijk penicillinen en azitromycine [1-4]. De geïncludeerde vrijwilligers zijn veelal gezonde (jong-)volwassenen zonder risicofactoren, hoewel er in zeldzame gevallen ook gekozen wordt voor risicopopulaties. Denk daarbij aan RSV-infecties bij ouderen of rinovirusinfecties bij onderzoeksdeelnemers met een allergie [7], astmapatiënten [8] en COPD-patiënten [9]. Zwangeren en kinderen worden tot dusver altijd uitgesloten van deelname. De cohortgrootte van dergelijke studies varieert van 3 tot 100 vrijwilligers. Vrijwilligers worden financieel gecompenseerd voor de tijdsinspanning en belasting, maar niet voor eventuele risico's. De ethische principes voor het uitvoeren van dergelijke studies, inclusief selectie van deelnemers, zijn dezelfde als die voor fase I-studies, waarin gezonde volwassenen een risico accepteren ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Na een mondelinge en schriftelijke informatieprocedure leggen de vrijwilligers en schriftelijk *informed consent* af, gevolgd door

een strenge medische keuring die meestal ongeveer 1,5 uur duurt [1,3,10]. De meeste studies vinden in een poliklinische setting plaats; soms wordt gekozen voor een klinische quarantaineperiode, bijvoorbeeld bij CHIM-studies met influenzavirus (zie *figuur 1*). Dan worden vrijwilligers uit quarantaine ontslagen op het moment dat zij niet meer besmettelijk zijn. In sommige studies worden vrijwilligers die huisgenoten hebben uit kwetsbare groepen (jonge kinderen, ouderen) of werken in de zorg of voedsel-industrie, uitgesloten van deelname vanwege mogelijk transmissierisico's (NCT06702345).

Bij de infectieprocedure wordt bij voorkeur de natuurlijke route van infectie nagebootst. In het geval van malaria-CHIM's zijn dit veelal muggenbeten, maar bij dengue-CHIM's wordt het virus tot dusver altijd door middel van injectie toegediend. Soms kan voorbehandeling noodzakelijk zijn: zo wordt maagzuur met een bicarbonaatdrank geneutraliseerd voor buiktyfusinfecties en moeten vrijwilligers met antibiotica voorbehandeld worden voor *Clostridioides difficile*-CHIM's. Na de infectie worden vrijwilligers over het algemeen zeer regelmatig gemonitord op symptomen, microbiologisch bewijs van infectie, laboratoriumparameters en immunologische respons [3]. Hoewel de meeste CHIM's in de poliklinische setting plaatsvinden, kan het noodzakelijk zijn vrijwilligers klinische zorg te bieden, zoals bij cholera-CHIM [11,12]. (Doorgaans worden CHIM's echter zo uitgevoerd dat vrijwilligers

**Figuur 1.** Voorbeeld van een tijdslijn in een CHIM met een griepvirus.



minimale klachten ondervinden. Voorbeelden van CHIM's met minimale klachten zijn rinovirusinfectie, pneumokokkeninfectie van de bovenste luchtwegen of non-toxische *Clostridioides difficile*. Ook de huidige dengue-CHIM's (met levend verzwakt virus) of malaria-CHIM (waarbij er behandeld wordt op basis van positieve PCR-resultaten van het bloed) worden als minimaal belastend ervaren. Meer belastende CHIM-modellen zijn het influenzamodel en het cholera-model, waarbij een groot deel van de vrijwilligers matig ernstige symptomen ondervindt.

### Toepassingen van CHIM's

CHIM's kunnen een sleutelrol spelen in het vroege stadium van de ontwikkeling van vaccins. Deze modellen maken het mogelijk om direct na een fase I-veiligheidsstudie een bepaling te doen van de effectiviteit van het vaccin of geneesmiddel in het model zonder dat gewacht hoeft te worden op natuurlijke infecties [1,2,4,13]. In deze kleine studies kunnen bovendien verschillende vaccinatieregimes met elkaar worden vergeleken, verschillende formuleringen worden getest en beschermende (immunologische) correlaten worden bestudeerd. Hoewel het vanwege de beperkte grootte van CHIM's niet mogelijk is om de effectiviteit van een nieuw vaccin of de beschermende werking van een correlaat nauwkeurig te schatten, geven CHIM's vaak wel belangrijke signalen af die meegenomen kunnen worden in de verdere ontwikkeling van het product. Om die reden vormen CHIM-studies in toenemende mate go/no-go criteria voor de verdere klinische ontwikkeling van vaccins. De ontwikkeling van vaccinkandidaten verloopt hierdoor sneller en doelgerichter. Voorbeelden hiervan zijn RSV en malaria [2,4]. Maar CHIM's kunnen ook de ontwikkeling van nieuwe producten stopzetten, zoals bij RSV [14], of leiden tot onverwachte bevindingen in de expressie en functie van het antigeen, zoals bij malaria [15]. In zeldzame gevallen vormen CHIM's een essentieel onderdeel van het registratiedossier voor vaccins waarvoor een fase III-effectiviteitsstudie niet mogelijk is. Een voorbeeld hiervan was de registratie van een cholera-vaccin voor reizigers in de VS. Omdat cholera zeer weinig bij reizigers voorkomt, was het ondoenlijk om de effectiviteit in een fase III-studie te meten. Het voorkomen van diarree in een grote CHIM met cholera was echter wel mogelijk [12]. Maar ook voor nieuwe kinkhoestvaccins zullen CHIM's essentiële effec-

tiviteitsdata moeten leveren. Datzelfde geldt voor combinatievaccins, waarbij componenten van lage-incidentie-infecties worden toegevoegd aan bestaande vaccins; denk bijvoorbeeld aan paratyfusantigenen aan een tyfusvaccin. Ook dan kunnen CHIM's een essentiële rol spelen [16].

Naast vaccinontwikkeling zijn CHIM's inzetbaar bij het testen van nieuwe geneesmiddelen tegen infectieziekten. Door gecontroleerde infectie kan men de farmacokinetiek en klinische effectiviteit van middelen direct meten bij proefpersonen. Een historisch voorbeeld hiervan is de registratie van oseltamivir, dat virale loads van influenza in de neus en symptomen verminderde bij gezonde vrijwilligers die 24 uur na infectie behandeld werden. Andere succesvolle voorbeelden zijn malaria en bacteriële diarree [1,4,13]. Wellicht nog belangrijker zijn de voorbeelden waarbij CHIM-studies leidden tot het niet verder ontwikkelen van een product [2,4,16]. Dit voorkomt immers kostbare klinische fase II- en III-studies waarbij een groot aantal proefpersonen wordt blootgesteld aan een niet-werkzaam product.

Als laatste kunnen CHIM's belangrijke fundamentele inzichten geven in het ziekteverloop, momenten waarop transmissie mogelijk plaatsvindt op basis van pathoëcinenetiek (bijvoorbeeld virus in luchtwegen) en de opbouw van bescherming na infectie of vaccinatie - vooral bij pathogenen waarvoor adequate diermodellen ontbreken. Zo zijn baanbrekende inzichten verkregen in de pathogenese van tyfus en andere oorzaken van *enteric fever* via CHIM's uit Oxford en Maryland [1,2]. Maar ook in Nederland hebben CHIM's met schistosomen, mijnwormen en RSV geleid tot belangrijke inzichten in de pathogenese van deze ziekten [17-19].

### Ethische overwegingen

Recente systematische reviews laten zien dat CHIM's wereldwijd zijn toegepast op meer dan 20.000 proefpersonen voor verschillende pathogenen. Daarbij zijn zelden ernstige bijwerkingen opgetreden (graad 4 SAE (*serious adverse events*), 0,2 procent bij geregistreerde CHIM's); evenmin is langdurige schade of sterfte gerapporteerd [3,20]. Voor de rapportage van deze bijwerkingen worden dezelfde internationale standaarden gebruikt als voor ander klinisch onderzoek. Ook worden transmissie-events (het besmetten van een persoon buiten de studie) zeer zelden gerapporteerd. Hoewel hier internationaal

geen systematiek voor is, is het bestuderen van zogeheten *third party risk* belangrijk bij CHIM's die een risico op besmetting met zich meebrengen. Een voorbeeld hiervan is het recentelijk (ongecompliceerd) uitvoeren van RSV-CHIM's in Utrecht (21). Dit laat zien dat er bij het opzetten van de CHIM's doorgaans zorgvuldig wordt nagedacht over de methodologie en risico-beheersing. Zorgvuldige externe toetsing door ethische commissies en regulatoire instanties draagt bij aan kwaliteitsborging [3,22,23].

CHIM's worden alleen ingezet als het risico voor deelnemers aanvaardbaar is ten opzichte van het te verwachten wetenschappelijk en maatschappelijk voordeel, en blijvende schade nagenoeg is uitgesloten [1,3]. Hiermee verschillen CHIM's niet van fase I-geneesmiddelstudies, waarin gezonde vrijwilligers blootgesteld worden aan een risico ten behoeve van een wetenschappelijk en maatschappelijk voordeel. Bij onderzoeken waarbij zowel een nieuw middel getest wordt als een CHIM wordt uitgevoerd, zijn er voor de onderzoeksdeelnemers risico's te onderscheiden met betrekking tot het nieuwe middel en de CHIM. Voor beide onderdelen geldt dat er dan wel al data bij mensen beschikbaar zijn: veiligheidsdata voor het nieuwe middel uit de eerste first-in-humanstudie bij mensen en CHIM-data vanuit studies waarin het model ontwikkeld werd. Voor de ethische verantwoording zijn internationale standaarden en systematische beoordeling van risico's versus baten beschikbaar [24]. Deze richtlijnen stellen eveneens dat CHIM's alleen te verantwoorden zijn als er geen andere manier is om de vraagstelling te beantwoorden, bijvoorbeeld proefdieronderzoek of in vitro-studies [1,3].

Uniek aan CHIM's is wellicht dat risico's gerelateerd aan de CHIM veelal bekend zijn op basis van epidemiologische data van de ziekteverwekker, dit in tegenstelling tot first-in-human fase I-studies waar een vaak onbekend risico overblijft na toxiciteitstesten op diermodellen. Daarnaast zijn er CHIM's waarin klinische eindpunten bewust nagestreefd worden, wat inhoudt dat er wordt gestuurd op een bepaalde mate van symptomen. Een voorbeeld hiervan zijn CHIM's met virale luchtwegverwekkers (rinovirus, influenza of RSV) of de cholera-CHIM, waarbij het doel van de studie is om luchtweg- of griepklachten of diarree op te wekken. Dit in tegenstelling tot pneumokokken- of gonokokken-CHIM's waarbij gekeken wordt naar (asymptomatische) kolonisatie [25,26]. Dit doelbewust opwekken van klachten (adverse events) maakt sommige CHIM's bijzonder, hoewel er ook ander

klinisch onderzoek bestaat waarbij dit gebeurt. Voorbeelden hiervan zijn cannabis- of pijnonderzoek, waarbij ook het bewust laten ontstaan van klachten op het eerste gezicht niet strookt met het *primum no nocere*-principe. Daarnaast bestaat er bij sommige CHIM's een risico van verspreiding van het pathogeen naar mensen buiten de studie die hiervoor niet altijd *informed consent* hebben afgegeven, zogeheten *third-party risk*. Om die reden moeten niet alleen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang maar ook de biologische veiligheid zorgvuldig worden beoordeeld. Anderzijds moet ook goed nagedacht worden over de consequenties van bijvoorbeeld quarantaine voor onderzoeksdeelnemers en kosten van de CHIM-studie. Mazur en collega's uit Utrecht hebben dit in het kader van de poliklinische implementatie van de RSV-CHIM goed gedaan [21]. Een CHIM-studie zal bovendien altijd het individuele voordeel van het nieuwe farmaceutische product beoordelen; kudde-immuniteit geïnduceerd door transmissie-blokkade van vaccins kan niet worden gemeten. Wel kan afname in het uitscheiden van het pathogeen worden vastgelegd, waarvan een inschatting verkregen kan worden op basis van modellen. Het alternatief - de CHIM niet uitvoeren - moet ook zorgvuldig worden afgewogen in de context van productontwikkeling. Immers, een fase II- of -III-studie uitvoeren zonder dat er zekerheid is over de werkzaamheid brengt ook risico's met zich mee voor de onderzoeksdeelnemers. Bovendien is men zich er steeds meer van bewust dat we zorgvuldig moeten omgaan met de investeringen om nieuwe middelen uiteindelijk betaalbaar en duurzaam op de markt te krijgen. Immers, een fase II- of -III-studie met een achteraf niet-effectief geneesmiddel is een enorme bedrijfsmatige en maatschappelijke kostenpost.

### Uitdagingen in CHIM's

Essentieel voor de verantwoorde uitvoering van CHIM's is de aanwezigheid van een robuust klinisch onderzoeksnetwerk, duidelijke wettelijke kaders en een zeer sterk regulatiesysteem. Omdat deze ingrediënten in Nederland aanwezig zijn, is er de afgelopen jaren uitgebreide expertise opgedaan met bijvoorbeeld rinovirus-, malaria-, RSV-, griep en kinkhoestinfectiemodellen [10,13]. Onlangs is deze expertise gebundeld in de stichting InFECT-NL, waar CHIM-onderzoekers *best practices* delen en discussiëren over nut en noodzaak van CHIM's in Nederland.

Beperkingen van CHIM's zijn veelal gerelateerd aan de keuze van het pathogeen, route van infectie en de inclusie van een homogene groep gezonde volwassen vrijwilligers. Omdat CHIM's op al deze aspecten kunnen afwijken van natuurlijke infecties, blijven CHIM's, zoals de naam al aangeeft, een model voor daadwerkelijke (*real-life*) infecties. De mate waarin CHIM-data geëxtrapoleerd kunnen worden naar daadwerkelijke infecties zal dus vooraf goed doordacht moeten worden. De implementatie van CHIM's naar gebieden waar de infectie ook endemisch is, is daarom iets waar voor veel CHIM's nu aan gewerkt wordt. Zo worden malaria-CHIM's al in diverse landen in sub-Sahara Afrika uitgevoerd, wordt er gewerkt aan shigella-CHIM in Kenia, dengue-CHIM in Vietnam en schistosomiasis-CHIM in Oeganda.

Een speciale situatie waarin CHIM's een rol kunnen spelen is gedurende uitbraken van nieuwe infecties. Gedurende de COVID-19-pandemie vond er wereldwijd, maar ook in Nederland, veel discussie plaats over de rol van CHIM's in de ontwikkeling van nieuwe vaccins. Aanvankelijk vanwege de aanhoudende lockdowns waardoor het aantal COVID-19-casus te beperkt was om een goede fase III-vaccinstudie uit te voeren, later vanwege de onzekerheid rondom de effectiviteit van vaccins om transmissie te onderbreken. Uiteindelijk is in Nederland besloten CHIM's niet uit te voeren vanwege onzekerheid rondom de risico's, maar heeft men in het VK besloten dergelijke studies wel uit te voeren. De studies bleken veilig te zijn en lieten zien dat vaccinageïnduceerde immuniteit sterk virusspecifiek is [10].

## Referenties

1. Szein MB, Booth JS. Controlled human infectious models, a path forward in uncovering immunological correlates of protection: Lessons from enteric fevers studies. *Front Microbiol.* 2022;Sep 20:13:983403.
2. McCann N, Paganotti Vicentine M, Kim YC, Pollard AJ. The use of controlled human infection models to identify correlates of protection for invasive *Salmonella* vaccines. *Front Immunol.* 2024;15:1457785.
3. Adams-Phipps J, Toomey D, Więcek W, et al. A Systematic Review of Human Challenge Trials, Designs, and Safety. *Clin Infect Dis.* 2022;76(4):609-19.
4. Choy RKM, Bourgeois AL, Ockenhouse CF, Walker RI, Sheets RL, Flores J. Controlled Human Infection Models To Accelerate Vaccine Development. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(3):e00008-21.
5. Shah SK, Rid A. Ethics of controlled human infection studies: Past, present and future. *Bioethics.* 2020;34(8):745-8.
6. Use CfMPfH. Guideline on clinical evaluation of vaccines: European Medicines Agency; 2023 [EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline#current-version-effective-from-01082023-8042>.
7. Skoner D, Doyle W, Seroky J, Van Deusen M, Fireman P. Lower

- airway responses to rhinovirus 39 in healthy allergic and nonallergic subjects. *Eur Respir J.* 1996;9:1402-6.
8. Zhu J, Message SD, Qiu Y, et al. Airway inflammation and illness severity in response to experimental rhinovirus infection in asthma. *Chest.* 2014;145(6):1219-29.
9. Mallia P, Message SD, Gielen V, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):734-42.
10. Controlled Human Infection Studies in the Netherlands ROADMAP The Netherlands: ZonMW; 2023 [cited 2025 04-11-2025]. Available from: [https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2023-05/Controlled-Human-Infection-Studies-in-the-Netherlands\\_Roadmap.pdf](https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2023-05/Controlled-Human-Infection-Studies-in-the-Netherlands_Roadmap.pdf).
11. Erdem R, Ambler G, Al-Ibrahim M, et al. A Phase 2a randomized, single-center, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and preliminary efficacy of oral iOWH032 against cholera diarrhea in a controlled human infection model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(11):e0009969.
12. Chen WH, Cohen MB, Kirkpatrick BD, et al. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1329-35.
13. Kundu P, Quinn M, Thomas E, et al. Role of human infection challenge studies (HICs) in drug development for respiratory syncytial virus (RSV): systematic review and meta-analysis. *eBioMedicine.* 2025;117.
14. Cnossen VM, van Leeuwen RP, Mazur NI, et al. From setbacks to success: lessons from the journey of RSV vaccine development. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2024;12:25151355241308305.
15. Spring MD, Cummings JF, Ockenhouse CF, et al. Phase 1/2a study of the malaria vaccine candidate apical membrane antigen-1 (AMA-1) administered in adjuvant system AS01B or AS02A. *PLoS One.* 2009;4(4):e5254.
16. Abo Y-N, Jamrozik E, McCarthy JS, Roestenberg M, Steer AC, Osowicki J. Strategic and scientific contributions of human challenge trials for vaccine development: facts versus fantasy. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(12):e533-e46.
17. Langenberg MCC, Hoogerwerf M-A, Koopman JPR, et al. A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med.* 2020;26(3):326-32.
18. Hoogerwerf M-A, Janse JJ, Kuiper VP, et al. Protective efficacy of short-term infection with *Necator* hookworm larvae in healthy volunteers in the Netherlands: a single-centre, placebo-controlled, randomised, controlled, phase 1 trial. *Lancet Microbe.* 2023;4(12):e1024-e34.
19. Manurung MD, Sonnet F, Hoogerwerf MA, et al. Controlled human hookworm infection remodels plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells towards profiles seen in natural infections in endemic areas. *Nat Commun.* 2024;15(1):5960.
20. Roestenberg M, Hoogerwerf MA, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e312-e22.
21. Siegal EZ, Schoevers JMH, Terstappen J, et al. Risk analysis for outpatient experimental infection as a pathway for affordable RSV vaccine development. *NPJ Vaccines.* 2025;10(1):70.
22. Toomey D, Adams-Phipps J, Wilkinson J, et al. An analysis of controlled human infection studies registered on ClinicalTrials.gov. *BMJ Open.* 2025;15(2):e085250.
23. Cavaleri M, Kaslow D, Boateng E, et al. Fourth Controlled Human Infection Model (CHIM) meeting, CHIM regulatory issues, May 24, 2023. *Biologicals.* 2024;85:101745.
24. Miller FG. Clinical research with healthy volunteers: an ethical framework. *J Investig Med.* 2003;51 Suppl 1:S2-5.
25. Williams E, Hocking JS, Fairley CK, et al. Rationale and Ethical Assessment of an Oropharyngeal Gonorrhoea Controlled Human Infection Model. *J Infect Dis.* 2025;231(4):841-8.
26. Robinson RE, Myerscough C, He N, et al. Comprehensive review of safety in Experimental Human Pneumococcal Challenge. *PLoS One.* 2023;18(5):