

Hoofdstuk 1: Algemene introductie

Dit proefschrift richt zich op de relatie tussen allergie en intestinale wormen. De term allergie wordt in dit proefschrift gebruikt voor atopische ziekten en allergische sensitisatie tezamen. Atopische ziekten zijn inflammatoire aandoeningen die gekenmerkt worden door hypersensitiviteit van het immuunsysteem tegen onschuldige omgevingsallergenen. Atopische ziekten omvatten astma, allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts) en atopische dermatitis (eczeem). Allergische sensitisatie of atopie is de neiging om te reageren op allergenen en atopische ziekten te ontwikkelen. Allergie is een wereldwijd probleem, waarvan astma de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen is, en vormt een aanzienlijke last voor de patiënt, hun familie, de gezondheidszorg en de maatschappij.

Intestinale wormen (zogenaamde “soil-transmitted helminths”) zijn een belangrijke groep van parasitaire wormen die vaak leiden tot chronisch infecties bij mensen. De belangrijkste intestinale wormen zijn *Ascaris lumbricoides* (spoelworm), *Trichuris trichiura* (zweepworm) en hookworm (mijnworm). Wereldwijd zijn meer dan twee miljard mensen geïnfecteerd met deze wormen en dit zijn meestal kinderen. Infecties met intestinale wormen kunnen leiden tot ondervoeding, bloedarmoede, verminderde ijzerstatus, slechte groei en vertraagde cognitieve ontwikkeling.

In de laatste decennia is de prevalentie van atopische ziekten sterk toegenomen in welvarende landen terwijl deze ziekten relatief weinig voorkomen in niet-welvarende landen. Anderzijds blijven in deze niet-welvarende landen intestinale wormen een belangrijk probleem terwijl ze nauwelijks voorkomen in welvarende landen. Daarom denkt men dat er een causale relatie tussen deze twee tegengestelde trends bestaat. Dit is onderdeel van de zogenaamde hygiëne hypothese, welke veronderstelt dat het doormaken van infecties in de kindertijd het immuunsysteem op dusdanige wijze beïnvloedt dat deze infecties de neiging om allergie/ immunologische aandoeningen te ontwikkelen kan verminderen.

S De relatie tussen intestinale wormen en allergie is het onderwerp van veel epidemiologisch en immunologisch onderzoek geweest. Tot nu toe heeft dit onderzoek tegenstrijdig bewijs opgeleverd met studies waarin intestinale worminfecties allergie bevorderen, remmen of helemaal niet beïnvloeden. Deze resultaten zijn echter voornamelijk gebaseerd op cross-sectioneel onderzoek. Daarom is het doel van dit proefschrift om door middel van epidemiologische studies het longitudinale effect van intestinale wormen op allergie te onderzoeken. De studies in dit proefschrift werden uitgevoerd in een cohort van Cubaanse schoolkinderen die 4-14 jaar oud waren aan het begin van de studie en die werden gevolgd van 2003/2004 tot 2007. Allergie en intestinale worminfecties werden elke zes tot twaalf maanden bepaald en kinderen met een intestinale worminfectie werden behandeld

met een enkele dosis van 500 mg mebendazole, een ontwormingsmiddel. Atopische ziekten werden gediagnosticeerd met behulp een gevalideerde vragenlijst en allergische sensitisatie via huidpriktesten. Intestinale worminfecties werden vastgesteld door de detectie van hun eieren in de ontlasting.

Hoofdstuk 2-6: Studieresultaten

Als eerste werd in **Hoofdstuk 2** de effectiviteit van het periodieke selectieve behandelingsregime voor het ontwormen van schoolkinderen in een laag endemische context geëvalueerd. Dit regime bleek effectief in het reduceren van intestinale worminfecties bij Cubaanse schoolkinderen. De behandeling was het meest effectief voor *A. lumbricoides*, gevolgd door *T. trichiura* en het minst effectief voor hookworm.

Het effect van ontworming op de ontwikkeling van allergie werd onderzocht in **Hoofdstuk 3** om te bepalen of ontworming de prevalentie van allergie zoals verwacht zou laten toenemen. Na ontworming namen de atopische ziekten echter niet toe en astma nam zelfs af. Alleen allergische sensitisatie nam toe na ontworming maar dit was slechts tijdelijk.

In **Hoofdstuk 4** werden de veranderingen over tijd in intestinale worminfectiestatus, door ontworming en (her)infectie, gerelateerd aan veranderingen in allergiestatus. Ook werden soort-specifieke effecten bestudeerd. De resultaten lieten zien dat (her)infectie met *A. lumbricoides* en *T. trichiura* tot de ontwikkeling van atopische ziekten leidde terwijl alleen hookworm een beschermend effect leek te hebben. Een tegenovergesteld effect werd geobserveerd bij allergische sensitisatie.

Een voorspellend model werd ontwikkeld in **Hoofdstuk 5** om te bepalen welke algemene (omgevings)factoren voorspellers waren voor het ontwikkelen van astma. Hiervoor werd de astmatus bestudeerd in relatie tot een groep van risicofactoren. Het model gaf aan dat alleen antibioticagebruik, familiegeschiedenis van atopische ziekten en allergische sensitisatie de ontwikkeling van astma voorspelden. Intestinale worminfecties bleken geen rol te spelen.

Als laatste werd in **Hoofdstuk 6** het effect bestudeerd van de economische omstandigheden gedurende de Cubaanse 'Speciale Periode' in de jaren negentig op de prevalentie van atopische ziekten tien jaar later. De crisis had een invloed op onder andere infectieziekten en voeding. Kinderen werden verdeeld in 'blootstellingsgroepen' op basis van geboortedatum. Kinderen die de crisis hadden doorgemaakt tijdens hun vroege kindertijd hadden minder atopische ziekten op latere leeftijd dan de kinderen die de crisis niet hadden meegemaakt. Dit suggereert dat factoren gerelateerd aan de economische crisis de ontwikkeling van atopische ziekten zouden kunnen voorkomen.

Hoofdstuk 7: Algemene discussie

Periodieke selectieve behandeling met 500 mg mebendazole voor de ontworming van schoolkinderen lijkt effectief in laag endemische gebieden. Er zijn echter nog niet veel goede studies uitgevoerd die de effectiviteit van selectieve behandelingsprogramma evalueren, maar deze zijn wel nodig om weloverwogen beleidsbeslissingen te maken over het beste behandelingsregime in laag endemische gebieden.

Op basis van de resultaten van de longitudinale studies in dit proefschrift en voorafgaand onderzoek door anderen lijkt het onwaarschijnlijk dat de ontworming van schoolkinderen leidt tot allergie. Ook leveren de resultaten geen sterk bewijs ten gunste van de hypothese dat intestinale worminfecties in schoolkinderen beschermen tegen de ontwikkeling van allergie. Daarnaast wijst de huidige wereldwijde trend in de richting van een beperkte rol voor (intestinale worm)infectie bij allergie. Terwijl de prevalentie van infectieziekten nog steeds afneemt, zijn er aanwijzingen dat de prevalentie van allergie na een decennialange stijging een plateau heeft bereikt en zelfs daalt in sommige, vooral welvarende, landen. Verder onderzoek blijft nodig om te bepalen of en in welke mate intestinale worminfecties een effect heeft op de ontwikkeling van allergie. Dit onderzoek zou zich kunnen concentreren op of aandacht besteden aan de volgende aspecten:

- *Onderliggende mechanismen van soort-specifieke effecten en hun invloed op atopische ziekten in tegenstelling tot allergische sensitisatie*

De resultaten van dit proefschrift en ander onderzoek wijzen erop dat mogelijk alleen hookworm een beschermend effect heeft op de ontwikkeling van atopische ziekten terwijl dit niet het geval is voor *A. lumbricoides* en *T. trichiura* en dat het effect van de intestinale wormen tegenovergesteld is voor allergische sensitisatie.

- *Risicofactoren combineren om allergie ontwikkeling te voorspellen of te bepalen*

Onderzoek naar de hygiëne hypothese heeft zich voornamelijk geconcentreerd op de individuele associaties van bepaalde risicofactoren –inclusief intestinale worminfecties– met allergie. Op deze manier kan het belang van elke factor ten opzichte van de andere factoren niet bepaald worden. Meer onderzoek zou gedaan kunnen worden naar welke combinaties van factoren de ontwikkeling van allergie voorspellen. Een interessant onderwerp zou het gecombineerde effect van voedingsstatus en intestinale worminfectie op allergie kunnen zijn. Slechte voedingsstatus en intestinale worminfecties hebben namelijk een vergelijkbare geografische verdeling en komen vaak gelijktijdig voor in dezelfde individuen. Daarnaast zijn de prevalentie van zowel allergie als obesitas gelijktijdig toegenomen in de laatste decennia.

- *Verandering van onderzoekspopulatie*

Het meeste onderzoek naar allergie, inclusief het onderzoek in dit proefschrift, is uitgevoerd bij schoolkinderen, terwijl het duidelijk is geworden dat het sterkste effect van (intestinale worm)infecties en andere factoren valt te verwachten in de vroege kindertijd. Daarom is de belangrijkste verandering dat toekomstig onderzoek zich zou moeten concentreren op jonge kinderen of bij voorkeur op geboortecohorten.

Samenvattend blijft de relatie tussen intestinale worminfecties en allergieën onduidelijk. Het effect van intestinale worminfectie op allergie lijkt beperkt in schoolkinderen en onderzoek zou zich meer moeten concentreren op de effecten in de vroege kindertijd. Hierbij zou er gefocust moeten worden op soort-specifieke effecten en het gecombineerde effect van risicofactoren op atopische ziekten en dit moet worden afgezet tegen de effecten op allergische sensitisatie.