

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35756> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hamid, Firdaus

Title: Helminth infections, socio-economic status and allergies in Indonesia

Issue Date: 2015-09-23 Helminth infections, socio-economic status and allergies in Indonesia

SAMENVATTING

De prevalentie van allergische aandoeningen neemt wereldwijd toe, zowel in de Westerse wereld als in stedelijke gebieden in ontwikkelingslanden. De geografische verspreiding van helminth-infecties laat een omgekeerd patroon zien: blootstelling aan wormen is minimaal in Westerse landen en wordt in de steden van ontwikkelingslanden verminderd door maatregelen op het gebied van hygiëne, voorlichting en medische voorzieningen. Op het platteland van ontwikkelingslanden is de prevalentie van helminth-infecties echter nog hoog.

Interessant genoeg induceren zowel worminfecties als allergenen een sterke Th2-immuunreactie, die bestaat uit hoge IgE-concentraties, eosinofilie en de uitscheiding van Th2-cytokines zoals IL-4, IL-5, IL-9 en IL-13. Ondanks het vergelijkbare immunologische profiel van helminth-infecties en allergieën, komt uit epidemiologische onderzoeken en interventiestudies geen eenduidige relatie tussen beide naar voren. Het hebben van een helminth-infectie is gedeeltelijk vervlochten met sociaal-economische status (SES). Uit verschillende onderzoeken naar de rol die SES speelt bij het ontwikkelen van allergieën komen wisselende resultaten naar voren.

In zowel ontwikkelde als ontwikkelingslanden wordt er een sterke correlatie gevonden tussen allergeen-specifiek IgE en allergische symptomen in stadspopulaties met een hoge SES. Deze correlatie gaat in ontwikkelingslanden echter niet op voor plattelandsbewoners en stedelingen met lage SES, hetgeen mogelijk verklaard wordt door worm-geassocieerde IgE-kruisreactiviteit en immunoregulatorische netwerken die de progressie van allergeen-specifiek IgE naar huidreacties of allergische symptomen voorkomen.

De isolatie, karakterisatie en productie van allergeencomponenten met behulp van recombinante technieken heeft geleid tot belangrijke verbeteringen binnen de diagnostiek van allergieën. 'Component-resolved diagnostics' (CRD) maakt het mogelijk om specifiek IgE te detecteren dat gericht is tegen individuele allergenen, in plaats van tegen een mix van allergeen-extracten zoals gebruikt wordt bij huidpriktesten (skin prick test, SPT) en conventionele methoden om specifiek IgE te detecteren. De CRD-methode wordt veel gebruikt in de Westerse wereld, maar minder in ontwikkelingslanden, waar worminfecties veelvuldig voorkomen.

De onderzoeken in dit proefschrift bekijken de relatie tussen worminfecties, SES en atopische aandoeningen in een ontwikkelingsland (Indonesië), waar grote verschillen bestaan in levensstijl, blootstelling aan omgevingsfactoren en SES.

Hoofdstuk 1

Dit hoofdstuk vat gegevens uit voorgaande studies samen over de associatie tussen worminfecties en atopische aandoeningen. Tevens wordt hierin besproken hoe worminfecties kunnen leiden tot IgE-kruisreactiviteit met allergenen en het feit dat dit IgE slechts matige biologische activiteit heeft. Verder wordt belangrijke informatie beschreven betreffende het gebruik van CRD beschreven als nieuwe diagnostische methode voor allergische aandoeningen in landen waar veel worminfecties voorkomen.

Hoofdstukken 2 en 4

Recent onderzoek heeft uitgewezen dat helminth-infectie één van de omgevingsfactoren is die samen met SES bijdraagt aan het ontstaan van allergieën. In hoofdstukken 2 en 4 belichten we de verschillen in prevalentie van allergieën, zowel tussen het platteland en semi-stedelijke gebied op het eiland Flores (Indonesië) als tussen stedelijke kinderen met lage en hoge SES. Ten opzichte van het platteland bleek in semi-stedelijk gebied een hogere prevalentie van huidreacties tegen huisstofmijt, waarschijnlijk veroorzaakt door een hoger opleidingsniveau (onderdeel van de SES) en minder helminth-infecties. Wanneer we kinderen van verschillende SES binnen dezelfde stad vergeleken, bleek dat alleen in kinderen met een hoge SES de kans op een piepende ademhaling voorspeld werd door een positieve huidtest tegen huisstofmijt, hetgeen op zichzelf geassocieerd was met het hebben van specifiek IgE tegen huisstofmijt. Beide verbanden gingen niet op voor kinderen met een lage SES. Samenvattend geven deze resultaten aan dat zowel omgevings- als socioeconomische factoren in acht moeten worden genomen door artsen en onderzoekers die werken op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling van atopische aandoeningen in laag- en midden-inkomenslanden. Er is meer onderzoek nodig om de mogelijke risico- en beschermende factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van atopische aandoeningen in meer detail uit te zoeken en om te achterhalen welke onderdelen van de SES hierin de belangrijkste rol spelen.

&

Hoofdstuk 3

Hier wordt het studieprotocol weergegeven van een placebo-gecontroleerde trial gerandomiseerd op huishouden op het eiland Flores, om de vraag te beantwoorden of worminfecties een rol spelen bij de ontwikkeling van atopische aandoeningen. Dit hoofdstuk beschrijft gedetailleerd de onderzoekspopulaties in een semi-stedelijk en een plattelandsgedebied op het eiland Flores (Indonesië), die gebruikt zijn in de hoofdstukken 4, 5 en 6.

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten ten aanzien van malaria-parasitemie en allergieprevalentie van het twee jaar durende veldonderzoek. Onze trial van twee jaar placebo-gecontroleerd ontwormen laat zien dat het behandelen van wormen de allergische huidreactiviteit licht verhoogd. Er was een significante toename van huidreactiviteit tegen kakkerlak-componenten na 21 maanden ontwormen in vergelijking met placebo. Verder bleek dat herhaalde behandeling met albendazol elke drie maanden de hoeveelheid worminfecties vermindert maar niet geheel elimineert. Dit suggereert dat langere en intensievere wormbehandeling, mogelijk met een combinatie van middelen, nodig is bij toekomstig onderzoek naar de effecten van het elimineren van wormen.

Hoofdstuk 6

Het onderzoek in hoofdstuk 6, waarin het profiel van IgE-antilichamen werd bepaald met een biochip-array in plasmamonsters uit een gebied endemisch voor wormen, levert bewijs dat er sterke IgE-reactiviteit is tegen sommige componenten van pollen die kruisreagerende koolhydraatdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants, CCDs) bij zich dragen. Deze reactiviteit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door worminfecties. Onze studie heeft ook onverwacht hoge reactiviteit gevonden tegen recombinante toxines van bijen en wespen in kinderen uit een wormrijk gebied, maar de oorsprong van deze reactiviteit moet nog verder worden onderzocht. We laten zien dat er kruisreactiviteit bestaat tussen IgE tegen allergenen en koolhydraatdeterminanten. Dit suggereert dat het gebruik van natuurlijke en recombinante allergenen op de microarray in helminth-endemische ontwikkelingslanden zou kunnen leiden tot een beter onderscheid tussen kruisreactiviteit en primaire sensitisatie die werkelijk biologisch relevant is. Verder onderzoek naar wormen en IgE zou zich moeten richten op nieuwe en meer verfijnde diagnostische methoden voor ontwikkelingslanden. Dit is van belang omdat allergieën steeds meer voorkomen in ontwikkelingslanden maar de diagnostiek wordt gehinderd door gebrek aan kennis over lokaal voorkomende allergenen en de complexe eigenschappen van IgE-antilichamen.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. We hebben aangetoond hoe worminfecties en SES een rol spelen bij het ontstaan en de ontwikkeling van atopische aandoeningen en we hebben bewijs geleverd dat twee jaar ontwormen een minimale impact heeft op allergie. We hebben IgE-antilichamen verder gekarakteriseerd in een wormrijk gebied en we hebben laten zien dat hoge IgE-concentraties niet altijd leiden tot huidreactiviteit of andere klinische symptomen van allergie.



