

SAMENVATTING

In dit proefschrift beschrijven we ons onderzoek naar de relaties tussen worminfecties en een aantal andere kenmerken, in het bijzonder malaria infectie, insulineresistentie (een marker voor type-2 diabetes (T2D)), en atherosclerose (een marker voor hart- en vaatziekten (HVZ)) op het eiland Flores in Indonesië.

Hoofdstuk 1

In hoofdstuk 1 wordt beschreven dat parasitaire wormen, waarmee een groot deel van de bevolking van ontwikkelingslanden is geïnfecteerd, het afweersysteem kunnen beïnvloeden en wat gevolgen kan hebben voor andere infecties die in dezelfde gebieden ook voorkomen. Daarnaast beschrijven we dat in ontwikkelde gebieden in verschillende delen van de wereld er een toename van ontstekingsziekten, metabole ziekten en hart- en vaatziekten is vastgesteld, wat mogelijk een gevolg is van het verdwijnen van worminfecties. Er is een aantal bewijzen uit muismodellen en uit humaan epidemiologisch onderzoek dat aantoont dat wormparasieten het afweersysteem van de gastheer kunnen onderdrukken. Deze onderdrukking resulteert in het onvermogen van de gastheer om de parasieten te elimineren en beïnvloedt tevens reacties van de gastheer tegen andere infecties en ziekteprocessen. Bij een malaria infectie heeft de gastheer voldoende afweerreacties nodig om zichzelf te beschermen tegen malariaparasieten, maar als deze reacties niet gecontroleerd worden kan dit leiden tot ongewenste bijverschijnselen, zoals te veel ontsteking en schade aan de weefsels. Daarom zouden worminfecties geassocieerd kunnen zijn met de vatbaarheid voor malaria infectie, maar tegelijkertijd ook met de beperking van de pathologie. Aangezien ontstekingsreacties een bekende risicofactor zijn voor T2D en HVZ, bespreken we ook de mogelijkheid dat de onderdrukking van afweerreacties door wormen een remmend effect kan hebben op de ontwikkeling van T2D en HVZ.

Hoofdstuk 2

Hier zijn de details van ons onderzoeksprotocol en de studiepopulatie op Flores beschreven. Voor ons onderzoek naar het effect van wormen op malaria infectie, de ziekteverschijnselen, en de daarmee samenhangende immunologische parameters is het dorp Nangapanda geselecteerd, waar malaria en worminfecties beide voorkomen. Er is een grote, longitudinale studie uitgevoerd, waarbij per huishouden de inwoners elke drie maanden behandeld werden met albendazol (een medicijn tegen wormen) of placebo. Hiermee wilden we bekijken wat voor effect worminfecties hebben op malaria over een periode van twee jaar. We hebben veel informatie verzameld over de huizen, het huishouden, de lichaamsbouw, de aanwezigheid van worm- en malaria infecties, en het voorkomen van klachten door malaria. Verder worden ook de in ons onderzoek gebruikte methoden voor immunologische analyses beschreven, naast details van de PCR methode om parasieten te detecteren.

Hoofdstukken 3 and 4

In deze hoofdstukken hebben we de uitkomsten van dit twee jaar durende onderzoek beschreven. Hoofdstuk 3 behandelt de resultaten op het gebied van malaria en allergie, terwijl Hoofdstuk 4 over de immunologische analyse gaat. Worminfecties zijn aanzienlijk gedaald in de groep die door ons met albendazol behandeld is (Hoofdstukken 3 en 4). Echter, niet alle worminfecties werden geëlimineerd; vooral de zweepworm (*Trichuris*) bleef volhardend aanwezig bij veel mensen. Dit zou kunnen komen door de hoge graad van besmetting in de omgeving en door de beperkte gevoeligheid van *Trichuris* voor behandeling met een enkele dosis albendazol per 3 maanden. We hebben gevonden dat de aanwezigheid van malaria infectie in het bloed kortstondig toenam in de albendazol behandeling groep (Hoofdstuk 3).

Het is echter niet duidelijk welk mechanisme hierachter zit. We hebben ook aangetoond dat er geen effect was van wormbehandeling op de ziekteverschijnselen van malaria. Door het voortdurend afnemen van malaria infecties in onze studiepopulatie tijdens de onderzoeksperiode, was er een veel lager aantal co-infecties van malaria en wormen dan wij verwachtten op basis van onze bevindingen in de testfase van het onderzoek. Er zijn studies nodig in regio's met veel malaria om vast te kunnen stellen of worminfecties een effect hebben op malaria infecties of op klinische symptomen van malaria.

Zoals beschreven in Hoofdstuk 4, hebben we gevonden dat afweerreacties zijn verbeterd na de behandeling met albendazol. Er was een aanzienlijke toename van afweer tegen malaria, en er werden grotere hoeveelheden van de ontstekings-eiwitten tumor necrosis factor en interferon- γ aangemaakt. Samen met de resultaten in Hoofdstuk 3 moeten we echter vaststellen dat deze toename van reacties tegen malariaparasieten tijdens de onderzoeksperiode geen veranderingen in de klinische symptomen veroorzaakt. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door persisterende 'anti-inflammatoire' reacties omdat er nog steeds wormen aanwezig zijn, waardoor de ontwikkeling van klinische symptomen onderdrukt worden.

Hoofdstuk 5

Tegenwoordig is er duidelijk bewijs dat ontsteking een rol speelt bij het ontstaan van chronische ziekten, zoals HVZ en T2D. Daarom is het interessant dat sommige chronische infecties, in het bijzonder worminfecties, die veel voorkomen op het platteland van lage- tot middeninkomenslanden, ontstekings- en afweerreacties kunnen remmen, zoals besproken in Hoofdstuk 1. In Hoofdstuk 5 hebben we aangetoond dat mensen met worminfecties een lagere body mass index (BMI), een kleinere heupomvang, en lagere waarden van cholesterol en andere vetten hebben vergeleken met mensen zonder infecties. Daardoor lopen zij een kleiner risico op HVZ. We hebben ook een negatief verband gezien tussen totaal IgE (TIgE), een afweerstof die een verband heeft met blootstelling aan wormen, met HVZ risicofactoren zoals cholesterol en een aantal lipoproteïnen (HDL en LDL). Echter, een direct verband tussen worminfectie en aderverkalking, gemeten aan de hand van de dikte van de vaatwand in de halsslagader (intima media thickness (IMT)) werd niet gezien. Dit komt misschien doordat in de bevolking van Nangapanda het IMT niveau over het algemeen erg laag was vergeleken met mensen van dezelfde leeftijd in hoge inkomenslanden. Verdere studies zijn nodig om het oorzakelijk verband tussen worminfecties en HVZ aan te tonen.

Hoofdstuk 6

Met betrekking tot T2D, wordt er verondersteld dat chronische worminfecties algemene systemische ontstekingen onderdrukken, waardoor metabole ziekten zoals T2D voorkomen zouden kunnen worden. We hebben hier beschreven dat worminfecties inderdaad geassocieerd zijn met verhoogde gevoeligheid voor insuline, ofschoon er geen aanzienlijk effect op de bloedsuikerwaarde is. Dit betekent dat er minder insuline nodig is om een normaal bloedsuiker te behouden in mensen met worminfecties. Dit zou kunnen betekenen dat mensen die worminfecties hebben of hebben gehad minder snel diabetes krijgen.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk bediscussieer ik een aantal kwesties die uit onze bevindingen naar voren zijn gekomen. Ten eerste: waarom zijn worminfecties gebleven ondanks onze intensieve wormbehandeling? Ten tweede: waarom hebben we een verhoogd risico op malaria infectie (vooral in de groep 15 jaar en ouder) in de groep met albendazol behandeling gevonden?

Daarnaast heb ik me afgevraagd of het verband tussen wormen en HVZ of T2D vergelijkbaar is met het verband dat tussen wormen en allergie is gezien.

Met betrekking tot de eerste vraag, denk ik dat het slechte resultaat van onze intensieve ontworming gerelateerd zou kunnen zijn aan de hoge besmettingsgraad van de omgeving en het veel vóórkomen van hernieuwde infecties. Ook zou dit verklaard kunnen worden door de beperkte effectiviteit van de albendazol of de mogelijkheid dat er resistentie is ontstaan tegen de geneesmiddelen. Aangezien er uitgebreide campagnes aan de gang zijn om worminfecties te controleren en te elimineren, geeft onze bevinding aan dat het noodzakelijk is om nieuwe benaderingen te vinden voor worm-eliminatie programma's. Bovendien zijn er goed opgezette bevolkingsstudies nodig waarin procedures voor wormbehandeling worden getest om onze voorlopige conclusies te bevestigen. Ook zijn er diagnostische methoden nodig om de lichte *Trichuris* infecties of andere intestinale infecties aan te kunnen tonen.

Betreffende de tweede vraag denk ik dat de verhoging van het risico op malaria infectie in onze studie-deelnemers veroorzaakt zou kunnen zijn door het verlaagde niveau van *Ascaris* infectie. Het is mogelijk dat *Ascaris* infecties in de oudere mensen voor de behandeling minder zwaar zijn geweest dan in de jongere groep, en dat de infecties in de oudere groep daadwerkelijk zijn verdwenen. De *Ascaris* infectie in de jongere leeftijdsgroep kan echter voldoende zijn geweest om malaria infectie onderdrukt te houden. Of dit verband tussen worm- en malaria infecties te maken heeft met het afweersysteem of met concurrentie om voedingsmiddelen is op dit moment onbekend.

In gebieden waar geen worminfecties voorkomen is allergie geassocieerd met hoge TIgE niveaus, terwijl in gebieden met hoge TIgE niveaus vanwege worminfecties, die worminfecties juist omgekeerd zijn gecorreleerd met allergie. Het is boeiend dat er in hoge inkomenslanden is aangetoond dat verhoogd TIgE een hoger risico op HVZ geeft. In tegenstelling hebben wij gevonden dat TIgE niveaus hoger zijn bij blootstelling aan wormen, maar dat dit ook een lager risico geeft op HVZ, bijvoorbeeld met een lagere bloedsuikerspiegel. Men zou zich voor kunnen stellen dat het afweersysteem tijdens worminfecties op één of andere manier wordt veranderd waardoor dit niet meer tot HVZ kan leiden. Bovendien kan chronische blootstelling aan worminfecties vermindering van de energie-inname veroorzaken en door de slechte voedingstoestand die dan ontstaat een belangrijke rol spelen bij het opzetten van een effectief regulatorisch netwerk, gunstig om HVZ en T2D te voorkomen. Een mogelijke benadering om dit verder te onderzoeken is een lange-termijn, robuust, placebo-gecontroleerd onderzoek met wormbehandeling, om na te gaan of wormen een verband hebben met minder ontsteking, lagere hoeveelheden vetten en suikers en gevoeligheid voor insuline. In dat geval zou wormbehandeling kunnen leiden tot versnelde ontwikkeling van T2D en HVZ.