

SAMENVATTING

In de loop van de twintigste eeuw, zijn een aantal op zichzelf staande gevallen van humane infecties met *Oesophagostomum bifurcum* in de medische literatuur beschreven. Die gevallen werden beschouwd als een zeldzame zoonose. In het noorden van Togo en Ghana blijkt humane oesophagostomiasis echter een parasiet van de mens te zijn. De meeste infecties verlopen asymptomatisch, maar soms dringen juveniele *O. bifurcum* de darmwand binnen. Hierdoor ontstaan dan granulomateuse, met pus gevulde nodules, die met het omringende weefsel kunnen verkleven tot een massa. Deze massa kan op de buik van de patiënt zichtbaar zijn. De ziekte staat lokaal bekend onder de naam "Tumeur de Dapaong".

Uit onderzoek bij verschillende landbouwhuisdieren blijkt dat de transmissie bij die dieren, en vermoedelijk ook bij de parasiet van de mens, oraal is en dat de ontwikkelingscyclus zonder tussengastheer verloopt.

Gedetailleerde kaarten van de geografische verspreiding van *O. bifurcum*- en mijnworm- (*Necator americanus*) infecties in Noord-Togo worden in hoofdstuk 2 gegeven. Dertig procent (ca 100 000 individuen) van de bevolking is

geïnfecteerd met *O. bifurcum*, en meer dan 70% (ca 230 000 individuen) met mijnworm. De dorpen met hoge *O. bifurcum*-prevalenties lijken geconcentreerd in een aantal foci. Mijnworminfecties werden in alle onderzochte dorpen gevonden. Vrouwen zijn vaker geïnfecteerd met *O. bifurcum* dan mannen. Daarentegen komen mijnworminfecties weer vaker bij mannen voor. Prevalentie en intensiteit van infectie zijn afhankelijk van de leeftijd van de gastheer.

Voor een specifieke diagnose van *O. bifurcum*- en mijnworm-infecties is een feceskweek noodzakelijk, want alleen de infectieuze larven, en niet de eieren, van beide soorten kunnen morfologisch van elkaar onderscheiden worden. De gevoeligheid van deze feceskweekmethode ligt boven de 90% voor dubbele kweken, maar het aantal larven gevonden in verschillende feceskweken van een zelfde patiënt varieert erg van dag tot dag. Ook wanneer meerdere samples uit één feces worden gekweekt, is het aantal gevonden larven per kweek zeer verschillend. Voor de juiste schatting van de infectie-intensiteit, zijn meerdere kweken van een feces aan te raden. Het verzamelen van feces op verschillende dagen

verhoogt de gevoeligheid van de methode niet (hoofdstuk 3).

De feceskweek heeft, naast de variatie in het aantal gevonden larven, nog een paar tekortkomingen: alleen verse feces kan worden gebruikt en de methode is vrij arbeidsintensief. Bovendien wordt de pathologie van *O. bifurcum*-infecties niet veroorzaakt door de volwassen worm in de darmholte, maar door de zeer immunogene ingekapselde larven in de darmwand. In hoofdstuk 4 wordt een alternatieve diagnostische methode geëvalueerd, gebaseerd op de detectie van parasiet-specifieke antilichamen in serum van patiënten. *O. bifurcum*-specifieke IgG4 antilichamen worden zowel in serum van patiënten uit Noord-Togo als uit Centraal-Togo gemeten. Voorbehandeling van de sera met bolletjes gecoat met een laag *N. americanus*-antigeen, geeft aan dat er soms een kruisreactiviteit is tussen *N. americanus*-specifieke IgG4 antilichamen en *O. bifurcum* antigeen. Het bepalen van IgE antilichamen is wèl parasiet-specifiek, maar de methode is voorsnog niet gevoelig genoeg om alle infecties op te sporen.

De toepassing van een specifieke PCR om DNA uit fecaal materiaal te amplificeren als alternatief voor de differentiële diagnostische methode

voor *O. bifurcum*- en mijnworm-infectie wordt in hoofdstuk 5 beschreven. De PCR toont geen aspecifieke DNA respons in een reeks controlemonsters. De *O. bifurcum*-PCR amplificeert een eigen produkt van ≈ 220 bp in 57/61 fecale monsters waarin *O. bifurcum* larven gevonden zijn na het kweken van de feces. De *N. americanus*-PCR amplificeert een eigen produkt van ≈ 250 bp in 137/145 fecale monsters waarin *N. americanus*-larven gevonden zijn na het kweken van de feces. Bovendien, wordt in 26 van de 72 *O. bifurcum*-negatieve monsters toch nog *O. bifurcum*-DNA herkend met de PCR; op dezelfde manier worden nog 46/79 extra *N. americanus*-gevallen herkend. *O. bifurcum*-DNA wordt niet gevonden in de 91 fecale monsters van personen uit twee niet endemische dorpen van centraal Togo. Om die reden kan de PCR als een waardevol instrument worden beschouwd, om vast te stellen of *O. bifurcum*- en *N. americanus*-infecties wel of niet aanwezig zijn in een populatie.

Ten einde het transmissiemechanisme te begrijpen, is de infectie-intensiteit gemeten bij groepen van personen die voor en na het regenseizoen behandeld zijn, zoals beschreven in hoofdstuk 6. De larventelling varieerde veel van het

ene tot het andere regenseizoen. Albendazole geeft een goede genezing van de *O. bifurcum*-infecties en een redelijke genezing van de mijnworm-infecties. Behandeling van populatiegroepen in verschillende seizoenen van het jaar, toont aan dat herinfectie voornamelijk in het regenseizoen plaats vindt. Bij behandeling vlak na het regenseizoen blijft het aantal larven per patiënt laag tot aan het volgende regenseizoen. Bij het opzetten van een behandelingsplan dient rekening gehouden te worden met dit duidelijke transmissiepatroon.

Uit hoofdstuk 7 blijkt dat uit humane feces gekweekte *Oesophagostomum*-larven, in tegenstelling tot *N. americanus*-larven, uitdroging over een lange periode overleven. Bovendien, komt 93% van de larven die 24 uur bij -15°C bevroren zijn geweest, weer in beweging op kamertemperatuur. Uitgedroogde larven kunnen weer tot leven gebracht worden in kunstmatig maagzuur. Dit zou kunnen duiden op de mogelijkheid van verspreiding van de larven door stof. De hoge transmissie van *O. bifurcum* in noord Togo en Ghana hangt zeer waarschijnlijk samen met deze overlevingscapaciteiten van de larven.

Het onderzoek in hoofdstuk 8 beschrijft de parasiet-specifieke cellulaire reactiviteit en de Th1 of Th2 cytokine productie bij patiënten geïnfecteerd met *O. bifurcum* en/of *N. americanus*. De cellulaire reactie was niet strikt van type 1 of type 2. In patiënten met een dubbele infectie wordt een hypo-activiteit tegen de parasiet-antigenen waargenomen, maar er is tegelijkertijd een toegenomen productie van TNF- α en IFN- γ . Th2-type cytokines (IL-5 en IL-10) worden in gelijke hoeveelheden geproduceerd door de PBMC van patiënten met een mono-infectie en een dubbele infectie.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift toont aan dat *O. bifurcum* zeer frequent voorkomt bij de bevolking van noord Togo. Er bestaan nu goede diagnostische methodes, i.e. feceskweek, en parasiet specifieke ELISA en PCR. Bovendien suggereert longitudinaal onderzoek dat de transmission van zowel *O. bifurcum* and mijnworm beheerst kan worden met behandeling aan het begin van het droge seizoen.

