

De hygiënehypothese: vruchtbaar concept in immunologisch onderzoek

H.F.J. Savelkoul

Zie ook het artikel op bl. 2597.

De hygiënehypothese biedt een verklaring voor de toename van allergische aandoeningen bij mensen met een westerse leefstijl.¹ De hypothese heeft twee delen. Het eerste zegt dat onvoldoende prikkeling van het zich ontwikkelende immuunsysteem bij jonge kinderen leidt tot een ontregeld afweersysteem, dat niet weet wanneer wel en wanneer niet te reageren op externe of interne prikkels. De hygiënehypothese is vooral gebaseerd op de epidemiologische samenhang tussen de incidentie van allergie en het ontbreken van bacteriële infecties. De immunologische verklaring van de hygiënehypothese heeft zich vooral geconcentreerd op een verschuiving in de T-helper 1(Th1)-Th2-balans vanwege een onvoldoende stimulatie van het neonatale immuunsysteem door bacteriële componenten zoals peptidoglycaan, lipopolysacchariden en bacterieel DNA om interleukine(IL)-12-productie en dus Th1-uitrijping te bewerken.² Omdat daarmee niet de toename van diabetes mellitus en andere Th1-autoimmuunaandoeningen kan worden verklaard, wordt vooral gewezen op het ontbreken van regulatoire T-celpopulaties die overmatige stimulatie van zowel Th1- als Th2-cellen kunnen remmen.

Het tweede deel van de hypothese suggereert dat de ontregeling van de afweerrespons verantwoordelijk is voor de toename van allergieën die zich de laatste dertig jaar wereldwijd heeft voorgedaan.

Er is brede consensus over het eerste deel van de hypothese, vooral door inzicht in de tolerantie-inductie in het jonge immuunsysteem, nieuw ontdekte regulatoire T-cel-subpopulaties en therapeutische functies van IL-10.¹⁻³ Het probleem zit hem in het tweede deel: uitsluitend gerandomiseerde klinische trials zouden kunnen onderbouwen of blootstelling aan infecties gedurende de eerste twee levensjaren werkelijk allergische aandoeningen op latere leeftijd kan voorkomen.⁴ Dergelijke studies zijn echter in essentie onethisch en zullen nooit uitgevoerd kunnen worden. Maar dat devalueert de hypothese geenszins.

Voorstanders van de hygiënehypothese propageren 'vies is goed' en propageren pasgeborenen niet te laten vaccineren. Vaccinatieschema's hebben echter hun nut bewezen in de bestrijding van ernstige en potentieel dodelijke kinderziekten en het is uitvoerig aangetoond dat vaccinatie bij

jonge kinderen het risico op latere allergische aandoeningen niet vergroot.

Hier wordt de discussie van blootstelling aan infecties op de kinderleeftijd verward met de wetenschappelijke vraag welke organismen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een krachtig functionerend immuunsysteem en daarmee aan een vermindering van het risico op allergieën. In essentie gaat het dan om een persisterende, subklinische infectie, die het immuunsysteem voortdurend prikkelt en waarbij krachtig werkende regulatoire T-celpopulaties en een goed functionerend tolerantiesysteem in huid, luchtwegen en darmkanaal worden opgewekt. Kandidaten met dergelijke mogelijkheden zijn probiotica (lactobacillen, bifidobacteriën), saprofytische mycobacteriën en geselecteerde worminfecties. Er worden steeds meer studies gepubliceerd waarin de positieve effecten van dergelijke behandelingen op het verminderen van het risico op allergische aandoeningen worden beschreven. De hygiënehypothese is een krachtig paradigma voor dergelijk onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 juni 2006

Literatuur

- 1 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Ree R van. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490-4.
- 2 Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol*. 2002;3:715-20.
- 3 Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, Eden W van, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:275-84.
- 4 Schayck CP van, Knottnerus JA. No clinical evidence base to support the hygiene hypothesis. *Prim Care Respir J*. 2004;13:76-9.

Abstract

The hygiene hypothesis: a fruitful concept in immunological research. – There is no longer any discussion about the first part of the hygiene hypothesis: insufficient stimulation of the developing immune system in young children leads to a disordered immune system that does not know when to react and when not to react to external or internal stimuli. The second part of the hypothesis states that this disordered immune response is responsible for the worldwide increase in allergies during the past 30 years. Randomised studies on this subject are impossible. It is clear, however, that micro-organisms can contribute to the development of a vigorous immune system and thus decrease the risk of allergy. The hygiene hypothesis is very much alive in immunological research. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:2596

Wageningen Universiteit, Leerstoelgroep Celbiologie en Immunologie, Postbus 9101, 6700 HB Wageningen.
Hr.prof.dr.H.F.J.Savelkoul, celbioloog en immunoloog
(huub.savelkoul@wur.nl).