

Trichuris Suis Terapi og Inflammatorisk Tarmsykdom

*-en litteraturstudie i behandling av inflammatorisk tarmsykdom med
innvollsorm*

Tine Cecilie Larsen, kull V09

Medisinstudent



Prosjektoppgave, medisinsk fakultet

Universitetet i Oslo

Veileder: Sigve Holmen

Februar 2014

Innholdsfortegnelse

ABSTRACT	3
INNLEDNING	4
TEORI.....	4
INFLAMMATORISK TARMSYKDOM.....	4
<i>Crohns sykdom.....</i>	<i>4</i>
<i>Ulcerøs kolitt.....</i>	<i>5</i>
BEHANDLING	5
TRICHURIS SUIS	6
TRICHURIS SUIS TERAPI OG INFLAMMATORISK TARMSYKDOM.....	7
METODE	8
LITTERATURSØK	8
ANDRE KILDER.....	8
RESULTATER.....	9
DISKUSJON	13
KONKLUSJON.....	16
LITTERATURHENVISNINGER.....	17

Abstract

Background

In third world countries helminth infections are epidemic. The prevalence of inflammatory bowel disease is lower in these countries than in developed countries. This has lead scientists to explore the possibility that helminth infections may protect humans from inflammatory bowel disease and other autoimmune diseases. *Trichuris suis* is a porcine whipworm, and humans are not its natural host. Inflammatory bowel disease is a chronic, autoimmune disease. This paper reviews the literature on *Trichuris suis* as a treatment in inflammatory bowel disease.

Methods

This is a literature study and the search engines used were PubMed and Cochrane with relevant and different keywords.

Results

There are only two randomized, controlled trials (RCT) on *Trichuris suis* and inflammatory bowel disease. One RCT assessed the efficacy and safety of *Trichuris suis* as treatment for ulcerative colitis and the other assessed safety and tolerability in patients with Crohn's disease. The first trial showed improvement with ova treatment compared to the placebo group. There were no serious side effects. The other trial showed that doses up to 7500 ova was well tolerated and there were no serious side effects. Studies on *Trichuris suis* therapy for other diseases showed increased incidence of mild gastrointestinal side effects.

Discussion

The studies show promising results. Several new trials are in progress. However, there is currently insufficient evidence that *Trichuris suis* therapy is an effective and safe treatment for inflammatory bowel disease and more research is needed.

Innledning

I denne litteraturoppgaven er det sett på *Trichuris suis* terapi som behandling for inflammatorisk tarmsykdom. Inflammatorisk tarmsykdom er sjelden i land i Asia og Afrika hvor innvollsorm er utbredt hos store deler av befolkningen (1).

Teori

Inflammatorisk tarmsykdom

Inflammatorisk tarmsykdom er en kronisk, autoimmun tarmsykdom som oftest debuterer blant unge voksne. Det skilles mellom Crohns sykdom og ulcerøs kolitt ut ifra lokalisasjon i tarmen, varighet av inflammasjon og histologi. Crohns sykdom kan affisere hele magetarmkanalen, mens ulcerøs kolitt bare forekommer i kolon. Årsaken til disse sykdommene er ukjent, men genetiske faktorer og miljøfaktorer er av betydning (2,3). Det er like stor forekomst av Crohns sykdom hos barn av innvandrere fra områder med mye innvollsorm, så genetiske faktorer kan ikke forklare årsaken alene (4). Sykdommen er svært belastende for pasientene, og medfører ofte komplikasjoner og tilbakefall selv ved behandling.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en granulomatøs, transmural inflammasjon som vanligvis oppstår i tynntarm eller tykktarm, men hos 50% affiseres både tynntarm og tykktarm. Th1- celler i tarmens mukosa aktiveres og det produseres inflammatoriske cytokiner, interferon-gamma, tumornekrosefaktor (TNF)- alfa og interleukin-12. Dette fører til vedvarende inflammasjon i tarmen. Symptombildet er veldig varierende fra pasient til pasient, og avhenger av lokalisasjon, utbredelse og sykdomsaktivitet. Vanlige symptomer er diaré, magesmerter, perianale fissurer eller abscesser, kvalme og vekttap avhengig av

lokalisasjon i tarmen. Vanlige komplikasjoner er stenoser, fisteldannelse og abscesser, som ofte krever kirurgi for å heles. Crohns sykdom er en kronisk, autoimmun sykdom og de fleste opplever at sykdomsaktiviteten svinger. Prognosen er avhengig av lokalisasjon i tarmen og komplikasjoner, men for mange brenner sykdommen ut etter en 15-års periode. Det er ikke vist økt i mortalitet hos pasienter med Crohns sykdom (2,3).

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en kronisk, autoimmun sykdom. Det foreligger en ubalanse i pro- og antiinflammatoriske cytokiner som fører til inflammasjon av mukosa i kolon. Hos opp mot 30% er hele kolon affisert, og de fleste har også proktitt. De vanligste symptomene er diaré, hyppig avføring, rektalblødning, slim i avføring og magesmerter. Sykdommen er oftest intermitterende, og er karakterisert av forverring og remisjon. Hos noen er sykdommen kronisk. Fulminant kolitt forekommer hos 5-15% og kan medføre dilatasjon av tarmen med fare for perforasjon. Mortaliteten er høy hvis dette ikke behandles.

Ubehandlet ulcerøs kolitt øker risiko for å utvikle kolorektal kreft (2).

Behandling

Behandlingen av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt tar sikte på å dempe uhensiktsmessig immunrespons, bedre symptomene, avbryte akutte anfall og hindre tilbakefall. Den bestemmes ut ifra pasientens sykdomsaktivitet. 5-ASA-preparater og glukokortikoider brukes for induisering av remisjon hos både pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, men er ikke like effektive som vedlikeholdsbehandling (3). Sulfasalazin brukes som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med Crohns sykdom. Azatioprin eller 6-mercaptopurin kan brukes hvis man ikke har effekt av standard behandling eller der det er vanskelig å seponere glukokortikoider. TNF-alfa-blokkere brukes i alvorlige tilfeller der annen behandling ikke er tilstrekkelig. Hos pasienter med ulcerøs kolitt kan man foreta kolektomi for å kurere sykdommen (3).

Trichuris suis

Parasittinfeksjoner er svært vanlig i utviklingsland i Asia og Afrika. I disse landene er det lav forekomst av inflammatorisk tarmsykdom.

Befolkningen i industrialiserte land er ikke utsatt for samme infeksjoner som i utviklingsland, på grunn av bedret hygiene, vaksiner og antibiotika. Reguleringen av immunsystemet utvikles ikke like godt som hos befolkningen i utviklingsland der de er mer utsatt for parasitter og andre infeksjoner (5). Befolkningen i industrialiserte land er mer mottakelige for å få inflammatoriske og andre autoimmune sykdommer. Dette er beskrevet i hygienehypotesen i 1989 (5). Immunsystemets Th1-celler er assosiert med bakterielle, virale og autoimmune sykdommer, mens Th2-celler er assosiert med ormeparasitter og allergi. Disse er kryssregulert. Det vil si at cytokinene produsert av Th1-celler hemmer utvikling av Th2-celler, og motsatt hemmer cytokiner produsert av Th2-celler utvikling av Th1-celler. Senere har man sett at det ikke bare er Th1- og Th2-celleaktivitet som er av betydning, men også regulatoriske T-celler (Treg) som kan dempe både Th1- og Th2- aktivitet (6). Det har blitt forslått at infeksjon med parasitter kan påvirke immunbalansen mellom Th1- og Th2-celler i positiv retning for personer med autoimmune sykdommer (7).

Parasittinfeksjoner er som regel skadelige for mennesker. Det var av den grunn viktig å finne en parasitt som ikke er patogen for mennesker. *Trichuris suis* er en piskeorm fra gris, og normalt ikke en parasitt hos mennesket (8). Ved *Trichuris suis* hos mennesker er infeksjonen selvbegrensende og forsvinner etter 3-4 uker. Gris kan ha parasitten i tarmen i månedsvis uten at antall parasitter øker. Larver dannes etter at eggene har ligget i fuktig jord i 4-6 måneder. Grisene får så i seg de befruktete eggene som klekkes i

tynntarmen og beveger seg videre til distale ileum og proksimale kolon. Her legger de nye egg etter noen uker (4).

Trichuris suis terapi og inflammatorisk tarmsykdom

Ormeparasitter har de siste årene blitt brukt i studier som behandling av flere sykdommer. *Trichuris suis* har blitt brukt i studier på allergisk rhinitt, astma, multippel sklerose, cøliaki og inflammatorisk tarmsykdom (9-15). I studiene jeg har tatt med er det *Trichuris suis* som er brukt. *Trichuris suis* har ikke mennesket som naturlig vert slik som *Trichuris trichiura*, menneskets piskeorm.

Når *Trichuris suis* egg skal brukes i terapi blir larver hentet fra kolon hos gris og dyrket in vitro for å fremstille egg. I den ene studien ble eggene behandlet med antibiotika og $K_2Cr_2O_7$ og stikkprøver ble dyrket for å forsikre seg om at de var bakterie- og virusfrie. Eggene ble så skylt med sterilt saltvann og blandet ut for å se identisk ut som placebo (9).

Etter introduksjon av *Trichuris suis* egg i tarmen, ser man en kraftig økning av Th2-celleresponser, blant annet av regulatoriske T-celler (Treg), IL-10 og TGF β , som fører til at Th1-celle aktiviteten nedreguleres. Man får en økning av begerceller og mastceller i tarmen som fører til økt peristaltikk og slimproduksjon. Dette medfører raskere passasje av innhold i tarmen og dermed mindre kontakt mellom innhold i tarm og slimhinnen (7).

Metode

Litteratursøk

Dette er en litteraturstudie hvor det ble foretatt usystematiske søk i Pubmed og Cochrane for å finne relevante artikler. Seleksjonskriterier er begrenset til randomiserte, kontrollerte studier og oppsummerte artikler og systematiske oversiktsartikler.

Søkeord: "Trichuris suis therapy AND inflammatory bowel disease", "Trichuris suis therapy", "Trichuris suis therapy AND inflammatory bowel disease AND side effects", "Helminths AND inflammatory bowel disease", "Helminths AND crohns disease", "Helminths AND ulcerative colitis".

Andre Kilder

Utover ovennevnte søkemotorer er det brukt Norsk elektronisk legehåndbok og BMJ Best Practice. US Food and Drug Administration, Norges Lover og Statens Legemiddelverk.

Resultater

Søkeresultater

Ved søk i Cochrane fant jeg to oversiktsartikler og ni studier. En oversiktsartikkel og to studier omhandlet *Trichuris suis* og inflammatorisk tarmsykdom. I PubMed fant jeg til sammen 37 artikler, kommentarer og studier, hvorav 13 inneholdt informasjon om inflammatorisk tarmsykdom og *Trichuris suis*. To av artiklene omhandlet randomiserte kontrollerte studier om *Trichuris suis* terapi og inflammatorisk tarmsykdom. Begge var dobbelt-blindet, den ene med pasienter med ulcerøs kolitt, den andre med pasienter med Crohns sykdom.

Oppsummering av funn i studiene

I 2003 ble det gjort en pilotstudie av Summers et al. (16) som studerte fire pasienter med Crohns sykdom og tre pasienter med ulcerøs kolitt. Deltakerne ble gitt en dose med 2500 *Trichuris suis* egg, og pasientene ble fulgt opp annenhver uke i tolv uker. To pasienter med ulcerøs kolitt og to med Crohns sykdom fikk etter tolv uker nye doser med tre ukers mellomrom i ytterligere tolv uker til for å se om effekten varte lenger og om de tolererte behandlingen. Tre av fire med Crohns sykdom oppnådde remisjon av sykdommen i forhold til Crohn's Disease Activity Index (CDAI), mens den siste oppnådde reduksjon i sykdomsaktiviteten, men ikke remisjon. Av pasientene med ulcerøs kolitt fikk alle en reduksjon i sykdomsaktivitet. På en livskvalitetsskala for pasienter med inflammatorisk tarmsykdom oppnådde seks av syv remisjon av sykdom i behandlings- og observasjonsfasen. Ingen av pasientene rapporterte om alvorlige bivirkninger.

Summers et al. (9) publiserte i 2005 en randomisert, dobbelblindet studie om *Trichuris suis* terapi som behandling for ulcerøs kolitt. Studien inkluderte 54 deltakere fra 18 til 72 år med ulcerøs kolitt med Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) over fire.

Indeksen vurderer avføringshyppighet, blod i avføring, slim i avføring og legens undersøkelse og vurdering av sykdomsaktivitet. Hver av disse graderes fra 0 til 3 og gir dermed en indeks fra 0 til 12. Tretti pasienter fikk doser på 2500 egg peroralt og 24 pasienter fikk placebo peroralt med to ukers mellomrom i tolv uker. Én fra hver gruppe fullførte ikke studien. I intervensjonsgruppen var det bedring i UCDAI hos 13 av 30 (43,3%) etter tolv uker. Man så signifikant bedring i avføringshyppighet, blod og slim i avføringen og legens undersøkelse. I placebogruppen var det bedring i UCDAI hos 4 av 24 (16,7%), og man så signifikant bedring i avføringshyppighet. Gjennomsnittlig UCDAI hos alle deltakerne var 8,7 i begynnelsen. Hos de 13 som hadde effekt av *Trichuris suis* egg var UCDAI 8,8 ved begynnelsen og 2,8 etter 12 uker. Det var en pasient i placebogruppen og tre pasienter i intervensjonsgruppen som oppnådde UCDAI under 1, det vil si remisjon av sykdommen. Studien viste signifikant bedring i UCDAI hos pasienter som fikk *Trichuris suis* egg i forhold til pasienter som fikk placebo ($p=0,04$), men resultatene var ikke signifikante med tanke på remisjon. Ingen av pasientene rapporterte om alvorlige bivirkninger.

Den andre randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studien ble publisert av Sandborn et al. i 2013 (10). De så på toleransen og trygghet ved å få *Trichuris suis* behandling hos pasienter med Crohns sykdom. 18 menn og 18 kvinner mellom 20 og 54 år ble delt inn i fire grupper som fikk en dose med 500 egg ($n=9$), 2500 egg ($n=9$), 7500 egg ($n=9$) eller placebo ($n=9$). Deltakerne ble fulgt opp annenhver dag i to uker etter inntak av enten egg eller placebo. Dag 14 ble de undersøkt og en symptomdagbok ble gjennomgått. De ble fulgt opp videre etter en, to og seks måneder. Alle deltakerne fullførte de første 14 dagene, mens fem frafalt før seks måneder, hvorav tre fra placebogruppen, en som fikk 2500 egg og en som fikk 7500 egg. De fleste deltakerne

hadde mild til moderat sykdom, men de som fikk 500 egg hadde muligens noe mildere sykdom, og de som fikk 7500 egg noe mer alvorlig. I løpet av de første 14 dagene var det 14 pasienter som opplevde uønskede hendelser i forbindelse med behandlingen. 6 (66,7%) som fikk 7500 egg, 4 (44,4%) som fikk placebo, 3 (33,3%) som fikk 500 egg og 1 (11,1%) som fikk 2500 egg rapporterte om minst én uønsket hendelse.

Gastrointestinale plager som diaré, kvalme og oppkast var de hyppigst rapporterte hendelsene. En pasient som fikk 7500 egg rapporterte om endret smak. Gruppen som fikk 2500 egg hadde lavest forekomst av uønskede hendelser. Konklusjonen var at en enkelt dose med opp til 7500 egg var godt tolerert.

Den eneste systematiske oversikten som er laget om inflammatorisk tarmsykdom og *Trichuris suis* terapi (17) gikk gjennom resultatene fra studiene av henholdsvis Summers og Sandborn. I disse var det til sammen 90 deltakere. Studien til Summers så på effekt av behandlingen mot ulcerøs kolitt, mens Sandborn så på toleranse og sikkerhet ved behandlingen hos pasienter med Crohns sykdom. Summers studie viste ikke statistisk signifikant fordel i forhold til remisjon og klinisk bedring. Det var signifikant forskjell i UCDAI i forhold til placebo, men liten gjennomsnittlig forskjell, så det er lite sannsynlig at den ville bli funnet av hverken pasienten selv eller legen, og kan derfor ikke tillegges klinisk signifikans. Studien til Sandborn et. al. viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det ble ikke påvist noen sikker konklusjon vedrørende hverken sikkerhet eller effekt.

Bager et al. (18) gjorde en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie i 2009 på 100 pasienter med allergisk rhinitt. Halvparten av pasientene fikk 8 doser av 2500 egg med tre ukers mellomrom i 24 uker. Det var en større andel av pasientene i

intervensjonsgruppen som rapporterte om bivirkninger (76% mot 49% for placebo, $p=0,007$). De mest rapporterte hendelsene var diare (47% mot 32% for placebo, $p=0,13$), øvre magesmerter (37% mot 4% for placebo, $p<0,001$) og flatulens (43% mot 17% for placebo, $p=0,005$). Det var altså ingen signifikant høyere andel som fikk diaré, i motsetning til magesmerter og flatulens.

Det er gjort flere studier på *Trichuris suis*, blant annet en studie på multippel sklerose (MS) (19). Fem pasienter med MS fikk doser på 2500 egg annenhver uke i tolv uker. Ingen av pasienten fikk tilbakefall eller forverring av sykdommen verken klinisk eller på MR i løpet av behandlingen. Det var ingen av pasientene som fikk alvorlige bivirkninger, men tre av pasientene rapporterte om milde tilfeller av diare og magesmerter. I en studie på seks pasienter med nøtteallergi (20), hvor de hovedsakelig så på tryggheten ved *Trichuris suis* terapi, fant man at de fleste pasientene fikk kortvarige episoder med diaré og magesmerter, og alle fikk lett eosinofili. Hos flere forsvant eosinofilien spontant under behandlingen.

Diskusjon

I 2009 ble det bestemt av FDA (U.S Food and Drug Administration) i USA at alle preparater som inneholder parasittegg skal klassifiseres som legemidler, og dermed er ulovlige å omsette i USA før preparatene har gjennomgått vanlig farmakologisk gjennomgang av effekt og sikkerhet (21). Foreløpig er kunnskapsgrunnlaget lite, men det har i de siste årene blitt gjennomført RCT-studier og oversiktsstudier som kan gi noe innsikt i hvorvidt *Trichuris suis* terapi en god og trygg behandling for inflammatorisk tarmsykdom.

Et konkret eksempel på bruk av *Trichuris suis* i Norge ble vist i NRKs program Puls 03.02.14. Anders Leines, fotograf og reporter i NRK, som hadde fått Parkinsons sykdom, bestilte *Trichuris suis* egg fra Thailand over internett (22). I § 1-3 i forskrift om legemidler står det: *"ethvert stoff, droge eller preparat som...2) kan anvendes eller gis til mennesker eller dyr for å gjenopprette, endre, eller påvirke fysiologiske funksjoner gjennom en farmakologisk, immunologisk eller metabolsk virkning, eller for å påvise sykdom"* (23). *Trichuris suis* må sies å gå under denne betegnelsen da den har immunologisk virkning, men det er ikke godkjent i Norge. Legemiddelverket har ikke oversikt over omfanget av import og bruk av *Trichuris suis* i Norge (Kristin Odlo Høye, Legemiddelverket, personlig meddelelse).

Ved inflammatorisk tarmsykdom foreligger det en dysregulering i tarmens immunsystem, som hovedsakelig er styrt av Th1-cellerespons. Dagens behandlingsmuligheter er ikke uten risiko for bivirkninger og har hos mange begrenset effekt. Siden immunsystemets Th1-celler og Th2-celler til dels er kryssregulert er det

rimelig å tenke seg at man fikk en nedregulering av Th1-cellerespons ved indusering av en Th2-cellerespons, som ved parasittinfeksjoner.

I den ene randomiserte kontrollerte studien som er gjort på effekt av *Trichuris suis* (9) ble det funnet statistisk signifikant bedring i UCDAI hos intervensjonsgruppen sammenliknet med placebo-gruppen. Likevel var det ikke signifikant i forhold til remisjon og klinisk bedring. Et annet problem med denne studien var at det var få deltakere (n=54) og lite utfyllende data om remisjon og klinisk bedring. I den systematiske oversikten som har tatt for seg blant annet denne studien konkluderes det med at det ikke er signifikant siden man ikke oppnådde remisjon av sykdommen og at gjennomsnittlig bedring var liten (17).

Det er ikke gjort noen randomisert kontrollert studie på behandling med *Trichuris suis* for Crohns sykdom, men det ble gjort en studie på syv pasienter (16), hvorav fire pasienter hadde Crohns, og tre hadde ulcerøs kolitt. Seks av syv pasienter oppnådde remisjon og det ble ikke rapportert om bivirkninger. Dette var ikke en blindet eller randomisert studie, slik at man derfor må tolke resultatene med forsiktighet. Studien viser allikevel at det ikke er noen åpenbare bivirkninger som ville gjort det uetisk å gjøre videre forsøk på behandlingen.

Det kan også tenkes at *Trichuris suis* terapi har bedre effekt hos pasienter med moderat sykdomsaktivitet. Eventuelt at man må justere dosen ut ifra hvor stor sykdomsaktivitet og hvor i forløpet det er. I Summers pilotstudie fra 2005 (16) var gjennomsnittlig varighet av bedring åtte uker. Det ser ut som om behandlingen må gis med jevne mellomrom for å opprettholde remisjon.

Trichuris suis er i utgangspunktet ikke patogen for mennesker i land med god hygiene, da eggene må ligge i jord i flere måneder før de befruktes. Hos gris graver ormen seg dypt ned i mukosa før den etter hvert finner veien tilbake til lumen. Ved inflammatorisk tarmsykdom er det inflammasjon i slimhinnen og man kan tenke seg at ormen lett kan nå lymfe eller blod, og vandre til andre organer (24). Dette er diskutert i flere av artiklene, men det har foreløpig ikke forkommet i noen av studiene. Hos gris er det vist at samtidig infeksjon med Trichuris suis og Campylobacter jejuni har ført til mer alvorlig patologi enn ved infeksjon av enten Trichuris suis eller Campylobacter jejuni alene (25). Denne type koinfeksjoner er noe som også burde undersøkes nærmere hos mennesker i forbindelse med Trichuris suis behandling.

Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger i studiene som er gjort i forhold til inflammatorisk tarmsykdom, men i studiene om multippel sklerose, allergisk rhinitt og nøtteallergi ble det rapportert om korte episoder med diaré, magesmerter og lett eosinofili. Hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom er magesmerte og diaré vanlige symptomer, og det kan være vanskelig å si om dette skyldes terapien eller den underliggende sykdommen. I studiene med inflammatorisk tarmsykdom fortsatte pasientene på immunmodulerende behandling gjennom studien, noe som kan dempe en lett eosinofili.

Som nevnt tidligere medfører dagens behandling med steroider og immunmodulerende midler stor risiko for uønskede og alvorlige bivirkninger. Dersom det faktisk viser seg at behandling med Trichuris suis har effekt og ikke gir alvorlige bivirkninger kan det

utgjøre er nyttig supplement eller alternativ i behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom.

Konklusjon

Ut fra studiene som er gjort kan det ikke med sikkerhet konkluderes med at *Trichuris suis* er en effektiv og trygg behandling, selv om det kan virke som at det har en symptomlindrende effekt, og man ikke har sett noen alvorlige bivirkninger. Til nå er det kun én randomisert kontrollert studie som går på effekt av behandlingen. Det pågår flere store randomiserte kontrollerte studier i USA og Europa som forhåpentligvis vil belyse hvorvidt behandlingen har effekt og om det er en trygg behandling. Det er behov for videre forskning på *Trichuris suis* egg som terapi for inflammatorisk tarmsykdom.

Litteraturhenvisninger

1. McKay DM. *The beneficial helminth parasite?* Parasitology 2006;132:1-12
2. Norsk elektronisk legehåndbok: legehandboka.no
3. BMJ Best Practice: www.bestpractice.bmj.com
4. Berstad A, Nysæter G, Berstad A. *Innvollsorm mot inflammatorisk tarmsykdom.* Tidsskrift for Den norske legeforening 2004;124:3220-1.
5. Yazdanbakhsh M. et al. *Allergy, Parasites, and the hygiene hypothesis.* Science 2002;296,490.
6. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. *Immune Regulation by helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms.* Nat Rev Immunol 2003;3;733-744.
7. Elliot DE, Weinstock JV. *Where are we on worms?* Current Opinion in Gastroenterology. 2012;28(6):551-6.
8. Weinstock JV, Elliot DE. *Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel disease.* International Journal of Parasitology 2013;43:245-251
9. Summers RW, Elliot DE, Urban JF Jr., Thompson RA. *Trichuris suis Therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled Trial.* Gastroenterology 2005;128:825-832.
10. Sandborn WI, Elliot DE, Weinstock I, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N, Harnett MD, Hanauer SB. *Randomized clinical trial. The safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease.* Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013;38:255-263.
11. Blount D, Hooi D, Feary J, Venn A, Telford G, Brown A et al. *Immunologic profiles of persons recruited for a randomized, placebo-controlled clinical trial of hookworm infection.* American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2009;81(5):911-6
12. Feary JR, Venn AJ, Brown A, Hooi D, Falcone FH, Mortimer K. et al. *Safety of hookworm in individuals with measurable airway responsiveness: a randomized controlled feasibility study.* Clinical and Experimental Allergy 2009;39(7):1060-8.
13. Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, Falcone FH, et al. *Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma.* Clinical and experimental allergy 2009;40(2):299-306.

14. Daveson JA, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A. et al. *Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease- a randomized double-blind placebo-controlled trial.* PLoS One 2011;6(3):1-9
15. Benzel F, Erdur H. *Immune monitoring of Trichuris Suis egg therapy in multiple sclerosis patients.* J.Helmentol 2012;86(3):339-47.
16. Summers RW, Elliot DE, Qadir K, Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris Suis seems to be Safe and Possibly Effective in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.* The American Journal of Gastroenterology 2003;98:2034-41.
17. Garg SK, Croft AM, Bager P. *Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 issue 1.
18. Bager P, Arnved J, Rønborg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T, Petersen HW, Kristensen B, Thamsborg S, Roepstorff A, Kapel C, Melbye M. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010 Jan;125(1)123-30
19. Fleming JO, Isaak A, Lee JE, Luzzio CC, Carrithers MD, Cook TD, et al. *Probiotic helminth administration in relapsing- remitting multiple sclerosis: a phase 1 study.* Multiple Sclerosis 2011;17:743-54.
20. Jouvin M-H, Kinet J-P, *Trichuris suis ova: Testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis.* The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012;130(1):3-10.
21. United States Food and Drug Administration. www.fda.gov, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_159.html
22. NRK PULS: <http://tv.nrk.no/serie/puls/mdhp12000614/03-02-2014#t=0s>
23. Norges lover på nett: www.lovdata.no
24. West, BA, *Potential Danger in the medical use of Trichuris Suis for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.* Inflammatory bowel disease 2005;11(5)515.
25. Mansfield LS, Gautier DT, Abner SA, Jones KM, Wilder SR, Urban JF. *Enhancement of disease and pathology by synergy of Trichuris suis and Campylobacter jejuni in the colon of immunologically naïve swine.* American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2003. 68:70-80.