

# BESCHERMENDE EFFECTEN VAN HET OPGROEIEN EN WERKEN OP EEN BOERDERIJ OP DE ONTWIKKELING VAN ATOPISCHE ZIEKTEN

**Auteur** J. Douwes, L.A.M. Smit en D. Heederik

**Trefwoorden** aangeboren immuunsysteem, allergie, astma, boeren, endotoxine, hygiënehypothese

## Samenvatting

In 1873 werd er al een verband gelegd tussen het opgroeien en werken op een boerderij en een verminderd risico op allergieën, zoals hooikoorts. Recenter onderzoek bevestigt deze vroege observatie en laat een duidelijk verband zien tussen het leven op een boerderij en een verlaagd risico op atopie, hooikoorts en allergische astma bij boerenkinderen. Een verminderd risico op allergische aandoeningen is ook aangetoond voor volwassen boeren. Blootstelling aan landbouwhuisdieren, consumptie van melk direct van de boerderij, en inhalatie van microbiële agentia zoals bacterieel endotoxine zijn herhaaldelijk in verband gebracht met de lagere prevalentie van allergieën in boerenfamilies.

De onderliggende immunomechanismen zijn niet volledig duidelijk, maar het aangeboren immuunsysteem lijkt een belangrijke rol te spelen. In dit overzichtsartikel wordt de meest recente literatuur met betrekking tot allergie en astma bij boerenkinderen en volwassenen besproken. De hygiënehypothese, specifieke beschermende blootstellingen, de onderliggende immunologische processen, en de rol van dosis en moment van blootstelling komen ook aan de orde. De bevindingen in boerenpopulaties zijn van groot belang, omdat ze kunnen bijdragen tot betere preventie en behandelmethoden voor allergie en astma in de algemene populatie.

*(Ned Tijdschr Allergie 2009;9:3-15)*

## Inleiding

Sinds 1999 is veel wetenschappelijk onderzoek gepubliceerd dat suggereert dat kinderen en volwassenen die op een boerderij opgroeien of werken een lager risico hebben op atopie (gedefinieerd als type-I- of IgE-gemedieerde sensitisatie en gemeten met behulp van huidpriktesten of serum-IgE-testen), hooikoorts en allergische astma. De verminderde kans op allergieën en astma wordt toegeschreven aan de verhoogde blootstelling aan microbiële agentia. Een aantal studies laat zien dat verhoogde microbiële blootstelling ook op latere leeftijd bescherming blijft bieden tegen het ont-

staan van allergie. Dit beschermend effect wordt ook gevonden bij mensen die pas op hogere leeftijd voor het eerst intensief contact hebben met factoren die aanwezig zijn in een agrarische omgeving. Deze bevindingen sluiten goed aan bij de hygiënehypothese, die suggereert dat een toename in hygiëne het risico verhoogt voor het ontwikkelen van allergieën en astma.

## De hygiënehypothese

De afgelopen jaren is de aandacht in het epidemiologisch onderzoek naar allergie en astma gaandeweg verschoven van de blootstelling aan allergenen die

sensibilisatie en astma-aanvallen kunnen veroorzaken naar factoren in het milieu die de ontwikkeling van astma kunnen voorkomen. Veel onderzoek heeft zich dan ook gericht op de parallel tussen het verdwijnen van bepaalde omgevingsfactoren en de wereldwijde toename van astma.<sup>1</sup> Hoewel blootstelling aan allergenen natuurlijk een voorwaarde is voor de ontwikkeling van allergie, bestaan er sterke aanwijzingen dat met name blootstelling aan andere factoren dan allergenen ook van groot belang is.

De hygiënehypothese is een theorie, die voortgekomen is uit de constatering dat mensen die onder minder hygiënische omstandigheden leven, minder vaak hooikoorts, eczeem of astma hebben en aantoonbaar minder atopisch zijn.<sup>2</sup> Zo bleek het hebben van veel -en vooral oudere- broers en zussen en contact met andere kinderen op een kinderdagverblijf, samen te gaan met het minder vaak voorkomen van atopische ziekten.<sup>3</sup> Een van de mogelijke verklaringen voor deze bevindingen is dat kinderen die veel in contact komen met andere kinderen een groter aantal infecties doormaken.<sup>4</sup> Een aantal studies heeft inderdaad een verband aangetoond tussen infectieziekten (bijvoorbeeld hepatitis A en mazelen) of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-vaccinatie en een lagere prevalentie van astma en allergieën.<sup>5-7</sup> Er zijn echter ook tegenstrijdige resultaten gevonden voor zowel BCG-vaccinatie als virusinfecties, zoals mazelen, bof, rode hond en waterpokken.<sup>8,9</sup> De hypothese dat wormdragerschap, dat juist leidt tot verhoogd totaal-IgE, bescherming biedt tegen allergische ziekte door onderdrukking van de immuunrespons, is een andere verklaring voor de toename van astma en allergieën, waar vooral in niet-geïndustrialiseerde landen aanwijzingen voor zijn gevonden.<sup>10</sup>

Recent onderzoek heeft zich niet alleen gericht op een mogelijk beschermend effect van virale, bacteriële en parasitaire infecties, maar ook in toenemende mate op de rol van niet-infectieuze microbiële agentia zoals endotoxine, een onderdeel van de celwand van gramnegatieve bacteriën.<sup>11</sup> Een onderzoek bij 9 tot 24 maanden oude kinderen toonde bijvoorbeeld aan dat de endotoxineconcentratie in huisstof van atopische kinderen significant lager was dan de endotoxineconcentratie in huisstof van niet-atopische kinderen. De endotoxineconcentratie was bovendien gecorreleerd met de aanwezigheid van atopie remmende interferon- $\gamma$ -producerende T-helper type 1 (Th1)-cellen, maar niet met atopie bevorderende interleukine (IL)-4, IL-5, of IL-13 producerende cellen (Th2).<sup>12</sup> Ook andere studies bij kinderen uit zowel landelijke als stedelijke gebieden vonden een

omgekeerd verband tussen de endotoxineconcentratie in huisstof en atopie, hooikoorts, en allergische astma.<sup>13-15</sup> Twee geboortecohort-studies lieten vergelijkbare resultaten zien, waarbij endotoxineblootstelling bescherming bood tegen atopie bij kinderen van 2 jaar en tegen astma bij kinderen van 4 jaar oud.<sup>16,17</sup> Aan de andere kant werd in een ander geboortecohort-onderzoek juist een toename van atopie op de leeftijd van 2 jaar gevonden bij een verhoogde endotoxineblootstelling.<sup>18</sup>

Naast het identificeren van mogelijke beschermende infectieuze en niet-infectieuze agentia, hebben verschillende onderzoeken de aandacht gericht op bevolkingsgroepen waar atopie en astma weinig voorkomen in vergelijking met de algemene bevolking. Er is aangetoond dat atopie en astma beduidend minder vaak voorkomen bij kinderen die opgegroeid zijn op een boerderij.<sup>19-21</sup> Een verklaring voor deze observatie wordt gezocht in het contact met (landbouw)huisdieren dat tot een verhoogde blootstelling aan microbiële agentia leidt, wat vervolgens weer een rol zou kunnen spelen bij deze beschermende effecten.<sup>11</sup> In de volgende sectie van dit overzichtsartikel zal verder worden ingegaan op onderzoek in de verschillende agrarische populaties.

### Allergie en astma bij agrarische populaties

Al in 1873 werd door Blackley een verband gelegd tussen het opgroeien en werken op een boerderij en een verminderd risico op allergieën zoals hooikoorts: "...One very curious circumstance in connection with hay fever is that the persons who are most subjected to the action of pollen belong to a class which furnishes the fewest cases of the disorder, namely, the farming class...".<sup>22</sup> Blackley, zelf iemand met veel hooikoortsproblemen, voorspelde dat deze aandoening in de toekomst zou toenemen: "...As civilisation and education advance, the disorder will become more common than it is at the present time...", en was daarmee in zekere zin de grondlegger van de hygiënehypothese. Sinds deze eerste observatie door Blackley is er meer dan 100 jaar niet of nauwelijks onderzoek uitgevoerd naar deze opmerkelijke bevindingen. Pas in 1999 werden de observaties van Blackley bevestigd in een grote populatiestudie onder boeren- en controlekinderen.<sup>23</sup> Sindsdien is een groot aantal studies uitgevoerd bij zowel kinderen als volwassenen, om vast te stellen welke boerderijspecifieke factoren bescherming bieden tegen allergieën.

### Studies in kinderpopulaties

Studies in Europa, Noord-Amerika, Australië en

**Tabel 1. Het relatief risico op atopie\*, hooikoorts en astma bij boerenkinderen en adolescenten uitgedrukt als 'odds ratio' (OR).**

Populatie boer/ controle	Atopie OR (95% BI)	Hooikoorts OR (95% BI)	Astma OR (95% BI)	Referentie
Zwitserland 307/1.313	0,31 (0,13-0,73)	0,34 (0,12-0,89)	0,77 (0,38-1,58)	23
Oostenrijk 282/1.710	0,48 (0,30-0,75)	0,30 (p=0,0002)**	0,28 (p=0,017)**	24
Duitsland 450/8.466	-	0,52 (0,28-0,99)	0,65 (0,39-1,09)	25
Canada 802/397	0,58 (0,46-0,75)	-	0,59 (0,37-0,95)	20
Australië 139/334 akkerbouw 145/818 gemengd	0,97 (0,62-1,53) 0,47 (0,32-0,72)	1,34 (0,88-2,05) 0,64 (0,44-0,94)	1,12 (0,75-1,66) 0,65 (0,45-0,93)	19
Zweden 136/571	0,94 (0,70-1,25)***	0,40 (0,16-0,99)***	0,62 (0,34-1,14)***	26
Oostenrijk, Duitsland, Zwitserland 319/493	0,61 (0,41-0,92)	0,43 (0,24-0,77)	0,30 (0,15-0,61)	21
Oostenrijk 107/603	0,34 (0,12-0,98)	-	-	27
Finland 924/6.998	-	0,86 (0,72-1,03)	1,01 (0,72-1,41)	28
Nieuw-Zeeland 95/198	0,6 (0,2-1,7)	1,3 (0,4-3,9)	2,0 (0,8-5,2)	29
Finland 366/344	0,56 (0,40-0,78)	-	-	30
Verenigde Staten 641/1.667	-	-	0,80 (0,61-1,06)	31
Engeland 3.806 controlekinderen 268 ouder(s) boer/niet op boerderij 510 ouder(s) boer/op boerderij	1,0**** 1,16 (0,65-2,06)**** 0,68 (0,40-1,16)****	1,0 0,76 (0,46-1,25) 0,50 (0,33-0,77)	1,0 1,10 (0,78-1,56) 0,67 (0,49-0,91)	32
Noordwest-Europa 2.823/5.440	0,53 (0,42-0,65)	0,43 (0,33-0,54)	0,70 (0,58-0,85)	33
Canada 130 ruraal geen vee 106 stedelijk 245 ruraal met vee 675 boer	- 0,69 (0,34-1,39) 0,53 (0,29-0,95) 0,51 (0,30-0,85)	1,0 0,78 (0,37-1,66) 0,72 (0,38-1,36) 0,49 (0,27-0,89)	1,0	34
Canada 1.109 ruraal 10.954 niet-ruraal 1.461 boer	-	- 1,08 (0,74-1,57) 0,41 (0,24-0,70)	1,0	35
Nieuw-Zeeland 566 ruraal 1.333 boer	-	0,92 (0,73-1,17)	0,77 (0,61-0,96)	36

\*=atopie gemeten met behulp van huidprik- of serum-Ig-testen; BI=betrouwbaarheidsinterval; \*\*=OR's uitgerekend door de auteurs op basis van prevalenties gerapporteerd in de publicatie, BI's waren niet beschikbaar; \*\*\*=risico uitgedrukt als relatief risico en niet als OR; \*\*\*\*=aantal kinderen voor wie huidpriktesten beschikbaar waren (422 controlekinderen, 246 boerenkinderen en 118 kinderen die niet op een boerderij wonen, maar van wie de ouders op een boerderij werken).

Nieuw-Zeeland laten een consistent omgekeerd verband zien tussen het opgroeien op een boerderij en het risico op atopie en hooikoorts (zie *Tabel 1* op pagina 5). Een negatief verband wordt ook voor astma aangetoond in een aantal van deze studies, maar het verband lijkt wat zwakker en minder consistent (zie *Tabel 1* op pagina 5). Vergelijkbare bevindingen zijn ook gedaan in populaties in Afrika, waarbij kinderen uit een landelijke omgeving een beduidend lagere prevalentie van inspanningsgeïnduceerde luchtwegobstructie hadden dan kinderen in verstedelijkte gebieden.<sup>37</sup> Een beschermend effect van ruraal wonen is ook aangetoond in Mongolië bij 869 personen in de leeftijdsgroep 10-60 jaar voor astma ('odds ratio' (OR) 0,46; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,17-1,26), allergische rinoconjunctivitis (OR 0,43; 95% BI 0,19-0,98) en atopie (OR 0,35; 95% BI 0,13-0,89).<sup>38</sup>

De meeste van deze bevindingen zijn gebaseerd op een dwarsdoorsnede-onderzoek. Het is daarom onduidelijk of de afname van het risico causaal gerelateerd is aan het opgroeien of leven op een boerderij. Er zijn echter ook 2 longitudinale studies. Een studie in Oostenrijk volgde 844 kinderen gedurende een periode van 3 jaar. 12,2% van de controlekinderen ontwikkelde atopie, in vergelijking met 6% van de kinderen van wie de ouders deeltijdboer waren en 2,2% van de boerenkinderen.<sup>27</sup> Een andere studie in Canada onder 13.524 kinderen onderzocht de astma-incidentie over een periode van 2 jaar. De 2-jaarscumulatieve incidentie voor astma was 2,3% voor boerenkinderen, 5,3% voor rurale kinderen die niet op een boerderij woonden, en 5,7% voor niet-rurale kinderen.<sup>35</sup> Deze longitudinale studies bevestigen dus eerder uitgevoerd dwarsdoorsnede-onderzoek en lijken er op te wijzen dat opgroeien op een boerderij bescherming biedt tegen allergische aandoeningen, inclusief allergische astma. Het kan echter niet uitgesloten worden dat dit effect geheel of gedeeltelijk verklaard kan worden door een selectie-effect, waarbij boeren met allergieën en astma het boerenbedrijf verlaten, en er dus een gezondere boerenpopulatie overblijft. Langdurige selectie over verscheidene generaties zou dan een lager risico onder boerenkinderen kunnen verklaren. Het feit dat boerenpopulaties in ontwikkelingslanden, waar de opties voor boeren om van werk te veranderen erg beperkt zijn, ook een verlaagd risico op atopische aandoeningen hebben, suggereert dat het 'healthy farmer effect' als een verklaring voor de lage allergieprevalentie onder boerenkinderen niet erg waarschijnlijk is.

Een aantal studies suggereert dat kinderen die opgroeien op veehouderijen de grootste bescherming genieten.<sup>19,21,25,28,30,36</sup> Bijvoorbeeld in de studie van Remes et al., is het risico voor allergische conjunctivitis het laagst voor kinderen van veehouders (OR=0,70; 95% BI niet vermeld), gevolgd door boerenkinderen zonder blootstelling aan vee (OR=0,89) en controlekinderen (OR=1,0;  $p=0,024$  voor trend).<sup>28</sup> In ruraal Mongolië was het risico op atopie en allergische conjunctivitis het laagst bij personen die frequent werden blootgesteld aan vee en ook uitwerpselen van vee gebruikten als brandstof voor verwarming van hun huizen.<sup>38</sup> Een andere studie liet een omgekeerde dosis-responsrelatie zien tussen de frequentie waarmee boerenkinderen contact hebben met vee en het voorkomen van atopie (af en toe: OR 0,65, 95% BI 0,43-0,96; wekelijks: OR 0,73, 95% BI 0,41-1,28; dagelijks: OR 0,46, 95% BI 0,22-0,97;  $p=0,048$  voor trend).<sup>30</sup> In dezelfde studie werd ook een negatief verband aangetoond tussen het wonen op een melkveebedrijf in de eerste paar jaar van het leven en atopie later in het leven. Deze studies lijken er op te wijzen dat blootstelling aan landbouwhuisdieren een belangrijke rol speelt in de bescherming tegen allergie en astma.

Naast blootstelling aan landbouwhuisdieren is ook de consumptie van ongepasteuriseerde melk of melk direct van de boerderij (boerenmelk) gesuggereerd als een belangrijke beschermende factor. Een recente multicenterstudie onder 14.893 Europese kinderen liet zien dat melk direct van de boerderij (in plaats van de supermarkt) een beschermend effect had op astma (OR 0,74; 95% BI 0,61-0,88) en rinoconjunctivitis (OR 0,56; 95% BI 0,43-0,73).<sup>39</sup> Een beschermend effect werd ook gevonden voor serum-IgE, maar alleen voor voedselallergenen en pollen. De beschermende effecten werden gevonden bij zowel boeren- als niet-boerenkinderen. Beschermende effecten van boerenmelk zijn ook in eerdere studies aangetoond in Oostenrijk, Zwitserland en Duitsland, Kreta, Engeland en Nieuw-Zeeland.<sup>21,29,32,40</sup> Er zijn echter ook enkele studies waarin geen effecten voor boerenmelk gevonden werden.<sup>30,36</sup>

Een aantal studies rapporteerde een lager risico op atopie en atopische aandoeningen wanneer kinderen waren blootgesteld in de eerste levensjaren.<sup>15,21</sup> Bijvoorbeeld in een studie van Riedler et al. was het risico op astma (OR 0,14; 95% BI 0,04-0,48), hooikoorts (OR 0,20; 95% BI 0,08-0,50) en atopie (OR 0,32; 95% BI 0,17-0,62) aanzienlijk lager als kinderen in de stal kwamen en boerenmelk dronken tijdens het eerste levensjaar. Kinderen die waren blootgesteld na

**Tabel 2. Overzicht van publicaties die een significant verband hebben gerapporteerd tussen agrarische blootstellingen en minder atopie of atopische ziekte bij volwassenen.**

Populatie	Fenotype	Beschermende blootstelling	Referentie
		<b>tijdens kindertijd</b>	
6.251 volwassenen, algemene bevolking uit 5 Europese landen	atopie, sensibilisering voor kat en pollen	opgroeien op een boerderij	46
805 Franse volwassenen	atopie, totaal-IgE, astma	opgroeien op het platteland	47
296 Finse studenten	astma, sensibilisering voor kat	opgroeien op een boerderij	48
1.309.652 Zweedse dienstplichtigen	astma, allergische rinitis, eczeem	opgroeien op een boerderij	49
		<b>tijdens kindertijd en als volwassene</b>	
988 Deense agrarische hogeschoolstudenten en 399 controlepersonen	atopie, totaal- en specifiek-IgE, bronchiale hyperreactiviteit	opgroeien op een boerderij en huidige agrarische opleiding	50
231 Finse boerinnen en 202 controlepersonen	sensibilisering voor pollen of huisdieren	opgroeien op een boerderij en huidig contact met landbouwhuisdieren	51
2.678 Duitse volwassenen, algemene bevolking van een ruraal gebied	atopie in combinatie met rinitisklachten	contact met landbouwhuisdieren als kind en volwassene	52
1.798 Nederlandse boeren	hooikoorts	opgroeien op een boerderij en huidig contact met landbouwhuisdieren	53
4.288 Nieuw-Zeelandse boeren en 1.328 controlepersonen	astma, piepen, kortademigheid, gebruik astmamedicatie	opgroeien op een boerderij en boer als huidig beroep, aantal jaren in agrarische omgeving	54
		<b>als volwassene</b>	
1.614 Noorse boeren	atopische astma	werkgerelateerde blootstelling aan endotoxine en/of schimmelsporen, 2 of meer soorten landbouwhuisdieren	45
2.106 Noorse boeren en 727 controlepersonen	atopische en niet-atopische astma	boer als huidig beroep	55
194 Nederlandse varkenshouders	atopie	werkgerelateerde blootstelling aan endotoxine	56
578 Canadese boeren en 1.503 controlepersonen	atopie	boer als huidig beroep	57
878 Nederlandse boeren en werknemers in de agrarische industrie	hooikoorts	werkgerelateerde blootstelling aan endotoxine, onafhankelijk van opgroeien op een boerderij	58

het eerste levensjaar hadden een risico dat niet significant lager was dan dat van de kinderen die nooit waren blootgesteld (astma: OR 0,88, 95% BI 0,42-1,86; hooikoorts: OR 0,88, 95% BI 0,44-1,74; atopie: OR 0,99, 95% BI 0,58-1,69).<sup>21</sup> Er zijn ook studies die suggereren dat blootstelling tijdens de zwangerschap van de moeder belangrijk is.<sup>36,41</sup> Enkele studies hebben ook gekeken naar het gecombineerde effect van vroege en huidige blootstelling en vonden de laagste risico's wanneer kinderen continu waren blootgesteld.<sup>36</sup> De precieze invloed van het moment waarop blootstelling plaatsvindt is echter nog onduidelijk, met name vanwege het gebrek aan longitudinale studies.

### *Studies in populaties volwassenen*

Het risico op astma bij kinderen die op een boerderij zijn opgegroeid, is verlaagd. Daarentegen is het bekend dat bij volwassen boeren en werknemers van agrarische bedrijven het risico op het ontwikkelen van luchtwegklachten, een versnelde afname van de longfunctie, COPD, en specifieke allergische en niet-allergische luchtwegaandoeningen zoals boerenlong en organisch-stof-toxisch-syndroom ('organic dust toxic syndrome'; ODTs) verhoogd is.<sup>42</sup> Ook hebben veel studies een verhoogd risico aangetoond op ziekte en sterfte onder boeren, als gevolg van luchtwegaandoeningen zoals astma en chronische bronchitis.<sup>42</sup> Deze effecten vinden plaats ondanks het feit dat agrariërs minder vaak roken dan de algemene bevolking.<sup>43</sup> In het Europese Luchtwegonderzoek (European Community Respiratory Health Survey; ECRHS) werd gekeken naar de relatie tussen werk en astma, waarbij 15.637 mensen tussen 20 en 44 jaar uit de algemene bevolking werden betrokken. Uit dit onderzoek bleek dat het grootste risico op beroepsgebonden astma bij boeren (OR 2,6; 95% BI 1,3-5,4) en werknemers in de agrarische industrie (OR 1,8; 95% BI 1,0-3,2) werd gevonden.<sup>44</sup> In dit onderzoek werd geen onderscheid gemaakt tussen verschillende typen boerenbedrijven en of boeren vroeger als kind ook op een boerderij woonden. Beroepsgerelateerde blootstelling aan diverse chemicaliën, allergenen, en met name niet-allergene, pro-inflammatoire agentia zoals endotoxine, die in hoge concentraties voorkomen in de vaak stoffige werkomgeving, zijn in verband gebracht met deze luchtwegaandoeningen.<sup>42</sup> Het verband tussen agrarisch werk en astma is echter niet eenduidig. Zo laten de bevindingen van een grote studie bij Noorse boeren een interessante tegenstelling zien: het houden van meerdere typen landbouwhuisdieren of een verhoogde blootstelling aan microbiële agentia zoals

endotoxine en schimmelsporen leidde tot een hoger risico op niet-atopische astma en een lager risico op atopische astma.<sup>45</sup> Resultaten van deze studie en van ander recent onderzoek suggereren dat niet alleen bij kinderen, maar ook bij volwassenen een beschermend effect van agrarische blootstellingen op atopische ziekte lijkt te bestaan. In *Tabel 2* op pagina 7 wordt een overzicht gegeven van deze publicaties. De eerdergenoemde tegenstelling tussen verschillende astmafenotypes (atopisch versus niet-atopisch) zal aan het eind van dit artikel verder belicht worden. Een aantal studies rapporteerde een lager risico op atopie of atopische aandoeningen op de volwassen leeftijd als gevolg van het opgroeien op een boerderij, of als gevolg van het huidige agrarische werk. Niet alle studies hielden bij het bestuderen van het effect van huidig agrarisch werk echter rekening met het opgroeien op een boerderij. Sommige onderzoeken lieten zien dat het risico op atopie en atopische ziekten het laagste was bij volwassenen die zowel tegenwoordig als tijdens hun kindertijd blootgesteld waren aan een agrarische omgeving (zie *Tabel 2* op pagina 7). Een studie liet zelfs een omgekeerde dosis-reponsrelatie zien tussen de (gecombineerde) jaren blootstelling als kind en volwassene en het voorkomen van astma, hooikoorts en eczeem.<sup>54</sup> Daarnaast liet een recente studie bij Nederlandse boeren een verband zien tussen de huidige werkgerelateerde endotoxineblootstelling en het minder voorkomen van hooikoorts. Dit effect was even sterk bij mensen die op een boerderij waren opgegroeid als bij mensen die als kind niet op een boerderij hadden gewoond.<sup>58</sup> Evenals voor de kinderstudies geldt echter dat een gebrek aan langdurige longitudinale studies betekent dat de specifieke rol van het tijdstip van blootstelling op dit moment nog niet volledig duidelijk is.

### **Relevante blootstellingen**

Verhoogde endotoxineniveaus worden gevonden in woningen waar kinderen regelmatig contact hebben met landbouwdieren of huisdieren.<sup>59,60</sup> Een omgekeerd verband is aangetoond tussen verhoogde endotoxineconcentraties in matrasstof en hooikoorts (OR 0,61; 95% BI 0,40-0,95) en atopische astma (OR 0,52; 95% BI 0,30-0,90) bij boeren- en niet-boerenkinderen.<sup>15</sup> Endotoxinen worden herkend door zogenoemde Toll-like-receptoren (TLR's). Dit zijn receptoren die bepaalde moleculaire patronen herkennen en deel uitmaken van het aangeboren immuunsysteem (zie sectie *Immunologische mechanismen* op pagina 9). Deze observaties hebben tot de gedachte geleid dat mogelijk ook andere mole-

culen afkomstig van micro-organismen tot vergelijkbare effecten zouden kunnen leiden. Als gevolg hiervan bestaat ook grote interesse in blootstelling aan peptidoglycanen (grampositieve bacteriën),  $\beta(1\rightarrow3)$ glucanen (schimmels) en bacterieel DNA met ongemethyleerde CpG-dinucleotides, die allen immunomodulatoire effecten kunnen hebben. Een studie onder boeren- en niet-boerenkinderen liet bijvoorbeeld een beschermend effect van peptidoglycanen op piepen op de borst zien ('wheeze': OR 0,3; 95% BI 0,1-0,9).<sup>61</sup> Dit effect was onafhankelijk van endotoxineblootstelling. Een andere studie onder Europese boeren- en niet-boerenkinderen suggereerde ook een onafhankelijk beschermend effect van schimmelcomponenten op atopisch piepen op de borst ('atopic wheeze').<sup>62</sup> Ook stoffen als 'heat-shock' proteïnen, lipoproteïnen uit celwanden van diverse micro-organismen, Toll-like-ligandmoleculen, chitine -een bouwstof van micro-organismen en parasieten worden genoemd. Specifieke aandacht gaat uit naar individuele micro-organismen waaronder de veel op de boerderij voorkomende *Mycobacterium*-speciës. Er bestaat veel interesse in deze immunomodulatoire moleculen of micro-organismen, omdat mogelijk op basis van kennis van deze stoffen vaccins tegen allergie en astma zouden kunnen worden ontwikkeld.

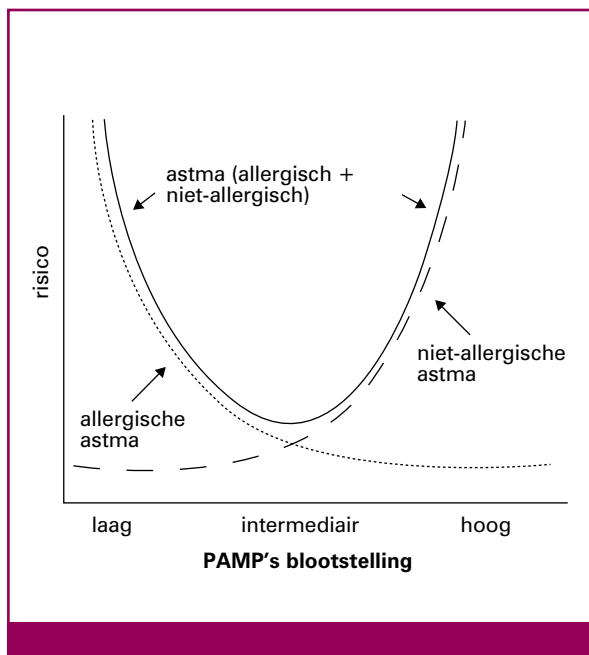
Blootstelling aan niet-infectieuze micro-organismen en microbiële agentia (met name endotoxine) is ook met negatieve effecten voor de gezondheid geassocieerd. Met name in de beroepsomgeving leidt blootstelling aan endotoxinen tot acute respiratoire klachten (hoesten, benauwdheid, kortademigheid), en systemische effecten (koorts, rillingen, gewrichtspijn). Een longitudinaal onderzoek onder varkenshouders heeft ook laten zien dat blootstelling aan gemiddelde niveaus van enkele honderden endotoxine-eenheden per m<sup>3</sup> (EU/m<sup>3</sup>) leidt tot versnelde longfunctiedalingen.<sup>63</sup> De respiratoire klachten die bij hoge blootstelling aan endotoxine worden gezien, zijn niet atopisch gemedieerd. Deze waarnemingen hebben er in het verleden toe geleid dat de Nederlandse overheid voor endotoxineblootstelling een grenswaarde voor blootstelling in de lucht heeft afgeleid van 50 EU/m<sup>3</sup>. Op dit moment wordt endotoxine door de Gezondheidsraad opnieuw beoordeeld en dit najaar is een nieuw advies voor endotoxine te verwachten (zie hiervoor de website van de Gezondheidsraad: [www.gr.nl](http://www.gr.nl)). Ook is het bekend dat een vochtige woning met verhoogde schimmelconcentraties tot een verhoogde incidentie van luchtwegklachten kan leiden.<sup>64</sup> Mogelijke verklarin-

gen voor deze paradoxale bevindingen worden later in dit artikel besproken.

### Immunologische mechanismen

De precieze immunologische mechanismen achter het beschermende effect van boerderijblootstellingen is nog niet duidelijk. Er wordt aangenomen dat microbiële blootstellingen via het aangeboren immuunsysteem invloed hebben op T-lymfocyten die een belangrijke rol spelen in het sturen van immunoreacties. Naïeve T-helper (Th0)-cellen kunnen zich in 2 richtingen ontwikkelen: T-helper-2 (Th2)-cellen stimuleren IgE-productie door B-cellen bij allergeenstimulatie, terwijl Th1-cellen dit proces remmen. Tijdens de foetale en perinatale periode is het immuunsysteem Th2-gedomineerd. De oorspronkelijke interpretatie was dat opgroeien in een hygienische omgeving atopische Th2-immunoreacties zou bevorderen, terwijl een hogere blootstelling aan microbiële agentia juist zou leiden tot een Th1-gedomineerde immunorespons, waarbij de tendens om atopische immunoreacties te ontwikkelen zou worden onderdrukt.<sup>65</sup> Een meer recente verklaring heeft betrekking op de rol van CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (regulatoire) T-cellen. De lagere microbiële blootstellingen zouden leiden tot een verminderde activiteit van deze cellen, waardoor immuunsuppressie af zou nemen en zowel atopische Th2-aandoeningen als Th1-gelateerde ziektes zoals diabetes zouden toenemen.

In het sturen van de T-celrespons speelt het aangeboren immuunsysteem ('innate immune system') een belangrijke rol. Macrofagen, dendritische cellen en andere cellen van het aangeboren immuunsysteem herkennen geconserveerde moleculaire patronen die aanwezig zijn in pathogenen ('pathogen-associated molecular patterns'; PAMP's). Deze patronen worden herkend door een klein aantal receptoren met een brede specificiteit ('pattern recognition receptors'; PRR's), waaronder met name de TLR's. Het wordt aangenomen dat microbiële blootstellingen die veel voorkomen in een agrarische omgeving het aangeboren immuunsysteem activeren via CD14 -een specifieke receptor voor bacteriële lipopolysaccharides (LPS of endotoxine)- en TLR's. Een aantal studies waarbij gekeken is naar de rol van genetische factoren in de relatie tussen astma, atopie en boerderijblootstellingen heeft laten zien dat het aangeboren immuunsysteem waarschijnlijk een centrale rol speelt. Een studie onder kinderen in de Alpenregio (Oostenrijk, Zwitserland en Beieren) liet zien dat genetische variatie in TLR2 in verband stond met de prevalentie van astmasymptomen, atopie en hooikoorts bij kinderen



**Figuur 1.** 'Pathogen-associated molecular patterns' (PAMP's) blootstelling en astmarisico.

van boeren, maar niet bij kinderen die wel in een landelijk gebied, maar niet op een boerderij woonden.<sup>66</sup> Een andere studie onder Europese boerenkinderen liet een significante dosis-responsrelatie zien tussen de blootstelling aan landbouwhuisdieren van de moeder tijdens de zwangerschap en genexpressie van TLR2, TLR4 en CD14 bij de kinderen.<sup>41</sup> Bij 2 studies onder volwassenen (Franse algemene bevolking en Deense boeren) werd een omgekeerd verband gevonden tussen het CD14/260T-allel en atopie, terwijl het CD14/651T-allel juist positief was geassocieerd met atopie.<sup>67,68</sup> Opvallend was dat deze verbanden in beide studies het sterkst leken voor mensen die op een boerderij woonden tijdens het eerste levensjaar, wat een wisselwerking suggereert met de periode van blootstelling. Bij boerenkinderen uit de Alpenregio werd een bimodaal effect van het CD14/260-polymorfisme gevonden voor atopie, waarbij de richting van het effect af leek te hangen van het niveau en de soort van blootstelling, zoals endotoxine en contact met (landbouw)huisdieren.<sup>69</sup> Hoewel de gen-omgevingsinteracties tussen het CD14/260-allel en endotoxine ogenschijnlijk door meerdere studies zijn bevestigd, moet hierbij de kanttekening geplaatst worden dat de studies zeer verschillend zijn van opzet en dat de hoogte van blootstelling tussen studies onderling vaak moeilijk te vergelijken valt.<sup>70</sup>

### Microbiële blootstellingen: vriend of vijand?

In bovenstaande tekst is beschreven dat omgevings-

factoren zoals microbiële PAMP's een rol kunnen spelen in zowel de bescherming tegen astma als het verkrijgen van astma. Hoe kan deze schijnbare tegenstelling verklaard worden?

Het moment van blootstelling kan belangrijk zijn. Verscheidene studies laten zien dat blootstelling aan PAMP's in de eerste levensjaren, of zelfs tijdens de zwangerschap, beschermend kan zijn.<sup>17,41</sup> Een mogelijk belang van prenatale blootstelling is ook aangetoond in proefdierstudies.<sup>71</sup> Anderzijds zijn er ook studies die aantonen dat beroepsmatige blootstelling aan PAMP's, later in het leven, positief geassocieerd is met astma.<sup>11</sup> Sommige van deze observaties suggereren dat het moment van blootstelling bepalend is of blootstelling aan PAMP's bescherming biedt of juist een risicofactor is. De bewijsvoering voor de rol van timing van blootstelling is echter minimaal en recente studies leiden tot twijfel. Studies onder volwassen boeren (zie sectie *Studies in populaties volwassenen* op pagina 8) laten dezelfde beschermende effecten zien als gevolg van een hoge beroepsmatige blootstelling en juist ook bij personen die niet eerder in de jeugd zijn blootgesteld. Dit suggereert dat deze effecten over het gehele leven lijken op te treden. Daarnaast wordt gesuggereerd dat continue en langdurige blootstelling noodzakelijk is voor het behouden van een optimale bescherming.<sup>52-54</sup> Tevens is gesuggereerd dat blootstelling aan PAMP's op enigerlei moment in het leven reeds bestaande allergie en allergische astma kan doen afnemen.<sup>72</sup> Deze laatste hypothese is echter uitsluitend door studies in muismodellen van astma bevestigd, en niet in humane populatiestudies. Samenvattend kan het tijdstip van blootstelling mogelijk een rol spelen in de verklaring waarom blootstelling aan PAMP's zowel een risico als een beschermende factor kan zijn voor astma. De bewijsvoering is echter inconsistent en de idee dat bescherming alleen geassocieerd is met blootstelling in het vroege leven is waarschijnlijk te simplistisch en wordt tegengesproken door recente studies onder beroepsmatig blootgestelden.

Naast het moment van blootstelling lijkt ook de dosis van blootstelling een belangrijke rol te spelen. Het idee dat PAMP's kunnen beschermen tegen allergieën en astma is met name gebaseerd op (blootstellings)onderzoek in de woonomgeving. Hoewel blootstellingsniveaus voor boerenkinderen hoger zijn dan voor kinderen die niet op een boerderij wonen, is de blootstelling vele malen lager dan in werkomgevingen waar werknemers (niet-allergische) astma ontwikkelen.<sup>59</sup> De beschermende effecten van PAMP's (voornamelijk endotoxinen) zijn dus



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De prevalentie van allergieën en astma bij boerenkinderen en volwassen boeren is lager dan in de algemene populatie.
2. Blootstelling aan landbouwdieren en micro-organismen speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de bescherming tegen allergieën en astma.
3. Het moment en de mate van blootstelling zijn waarschijnlijk bepalend voor de effectiviteit van deze beschermende factoren.
4. Een beter inzicht in de specifieke boerderijgerelateerde beschermende factoren en de onderliggende immunologische mechanismen kan bijdragen tot betere preventie en behandelmethoden voor allergie en astma in de algemene populatie.

vooral aangetoond bij intermediaire niveaus, terwijl luchtwegaandoeningen als gevolg van PAMP-blootstelling met name zijn aangetoond in relatief hoge blootstellingssituaties.<sup>11</sup> Het is daarom mogelijk dat een te geringe stimulatie van het aangeboren immuunsysteem resulteert in een verhoogd risico op allergieën en allergische astma, een verhoogde stimulatie resulteert in bescherming tegen allergieën en allergische astma, en overstimulatie tot een overdreven aangeboren immuunrespons leidt, wat kan resulteren in niet-allergische (niet-eosinofiele) luchtwegontstekingen en niet-allergische astma (zie *Figuur 1*). Proefdierstudies lijken te bevestigen dat de mate waarin het aangeboren immuunsysteem gestimuleerd wordt van belang is voor welke fenotypische effecten optreden. Op het niveau van antigeenpresenterende cellen in de luchtwegen is aangetoond dat lage doses endotoxinen kunnen resulteren in een atopische Th2-respons, terwijl hogere doses beschermend zijn voor een atopische immuunrespons.<sup>73</sup> Voor een efficiënte stimulatie van CD4<sup>+</sup>-cellen moeten dendritische cellen (DC's) zowel in contact komen met antigenen als met PAMP's. De dosis PAMP's waarmee DC's worden gestimuleerd, bepaalt de aard van de respons in ofwel een Th1-, ofwel een Th2-richting.<sup>74</sup> Er is ook experimenteel humaan werk dat dit beeld lijkt te bevestigen. Endotoxine-inhalatiestudies bij vrijwilligers vonden bijvoorbeeld een toename in DC-ontwikkeling, neutrofiel-infiltratie en een afname van macrofaagfagocytose, terwijl een tegengestelde respons werd gevonden bij endotoxineniveaus beneden de drempel voor een waarneembare neutrofiel-influx.<sup>75,76</sup>

Inhalatiestudies bij muizen laten ook zien dat hoge blootstelling aan endotoxinen geassocieerd is met een verminderde Th2- en versterkte Th1-respons. Inhalatie van endotoxinen door gesensibiliseerde muizen die vooraf blootgesteld waren aan allergenen, leidde bijvoorbeeld tot een verminderde bronchiale hyperreactiviteit en lagere eosinofiele (Th2) niveaus in de luchtwegen.<sup>77</sup> Tegelijkertijd nam de concentratie neutrofielen (Th1) in de luchtwegen echter toe. De hierboven beschreven studies lijken dus te suggereren dat verschillen in PAMP-doses tot een bimodale immuunrespons kunnen leiden met verschillende fenotypische effecten.

Onderscheid tussen verschillende astmafenotypes lijkt een cruciale rol te spelen bij het verklaren van de tegenstelling tussen de bescherming tegen astma en allergieën en het verkrijgen van astma en gerelateerde luchtwegaandoeningen als gevolg van blootstelling aan PAMP's. Het is plausibel dat blootstelling aan PAMP's het risico op allergische astma verlaagt en niet-allergische astma verhoogt (zie *Figuur 1*).<sup>78,79</sup> Zo is het bekend dat endotoxine via TLR4- en CD14-activatie een pro-inflammatoire respons kan veroorzaken in de luchtwegen (via NF-κB-activering en cytokine-/chemokineproductie), met als gevolg een neutrofielgemedeerde niet-allergische luchtwegobstructie, waarbij atopie en/of eosinofielen geen of slechts een ondergeschikte rol spelen. PAMP's kunnen aan de andere kant ook via dezelfde aangeboren immuunmechanismen (TLR, CD14, IFN-γ) de 'Th2-pathway' van het humorale immuunsysteem remmen met als gevolg een afname in immuunglobuline (Ig)E-productie en

IgE-gemedieerde aandoeningen, zoals allergische/atopische astma.

Drie recente populatiestudies onder Nederlandse en Noorse boeren laten dit bidirectionele effect duidelijk zien. Een verhoogde blootstelling aan endotoxine of het houden van vee (en daarmee verhoogde blootstelling aan microbiële agentia) was beschermend voor allergische astma, atopie en hooikoorts, en tegelijkertijd een risicofactor voor niet-allergische astma, bronchiale hyperreactiviteit en luchtwegklachten.<sup>45,56,58</sup> De astmagerelateerde luchtwegklachten waren voor een groot deel toe te schrijven aan een niet-allergisch fenotype.<sup>58</sup> Het beschermende effect op Th2-gemedieerde atopische luchtwegaandoeningen kan dus nog steeds aanwezig zijn, maar kan gedeeltelijk of volledig gemaskeerd zijn door de toegenomen niet-atopisch gemedieerde luchtwegeffecten.

Samenvattend lijken PAMP's via aangeboren immunreacties te beschermen tegen allergieën en allergische astma, maar kunnen ook het risico op niet-allergische astma verhogen. De combinatie van dosis en moment van blootstelling is zeer waarschijnlijk een belangrijke determinant, die bepaalt of het beschermt of een risicofactor is voor respectievelijk allergische/eosinofiele en niet-allergische/niet-eosinofiele astma. Genetische polymorfismen die een rol spelen in TLR- en CD14-expressie kunnen deze processen mogelijkwerwijs beïnvloeden. De precieze dosis en het moment van blootstelling die noodzakelijk zijn voor een specifiek effect (allergische of niet-allergische astma), zijn dus waarschijnlijk mede-afhankelijk van deze factoren.

### Conclusie

Bij boerenkinderen is de prevalentie van allergieën en astma lager dan bij kinderen die niet op een boerderij zijn opgegroeid. De specifieke beschermende factoren zijn niet bekend, maar verscheidene studies hebben een belangrijke rol gesuggereerd voor contact met landbouwhuisdieren, melk direct van de boerderij, en microbiële blootstelling. De beschermende effecten zijn ook aangetoond bij volwassen boeren, hoewel dit verband minder consistent is. Dit is waarschijnlijk omdat volwassen boeren een verhoogd risico hebben op niet-allergische astma die een lagere prevalentie allergische astma geheel of gedeeltelijk maskeert. Het moment en de mate van blootstelling lijken een belangrijke rol te spelen bij de mate van effectiviteit van beschermende factoren. De onderliggende immunmechanismen zijn niet volledig duidelijk, maar verscheidene aspecten van het aangeboren immuun-

systeem lijken een rol te spelen.

Meer, en met name longitudinale studies, zijn noodzakelijk voor het identificeren van de specifieke causale beschermende factoren en onderliggende immunreacties. Deze kennis is niet alleen van belang voor boerenpopulaties, maar met name ook voor de algemene populatie, omdat het kan leiden tot betere preventie en behandelmethoden voor allergie en astma in het algemeen, bij zowel kinderen als volwassenen.

### Referenties

1. Pearce N, Douwes J, Beasley R. *The rise and rise of asthma: a new paradigm for the new millennium?* *J Epidemiol Biostat* 2000;5:5-16.
2. Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size.* *BMJ* 1989;299:1259-60.
3. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. *Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood.* *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
4. Martinez FD. *Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective?* *Thorax* 1994;49:1189-91.
5. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. *Measles and atopy in Guinea-Bissau.* *Lancet* 1996;347:1792-6.
6. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. *Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.* *BMJ* 1997;314:999-1003.
7. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. *The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder.* *Science* 1997;275:77-9.
8. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. *BCG vaccination does not seem to prevent atopy in children with atopic heredity.* *Allergy* 1998;53:537.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study.* *BMJ* 2000;320:412-7.
10. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis.* *Science* 2002;296:490-4.
11. Douwes J, Pearce N, Heederik D. *Does environmental endotoxin exposure prevent asthma?* *Thorax* 2002;57:86-90.
12. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. *Relation between household endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma.*

*Lancet* 2000;355:1680-3.

13. Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:847-54.

14. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:939-44.

15. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.

16. Bottcher MF, Bjorksten B, Gustafson S, Voor T, Jenmalm MC. Endotoxin levels in Estonian and Swedish house dust and atopy in infancy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:295-300.

17. Douwes J, Van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1067-73.

18. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:770-6.

19. Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, Leuppi JD, Car NG, Peat JK. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001;31:570-5.

20. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563-6.

21. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.

22. Blackley CH. Experimental research in the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever or hay asthma). (Reprinted from Baillière Tindall and Cox, 1873) London: Dawson; 1959.

23. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.

24. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.

25. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, Von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-193.

26. Klintberg B, Berglund N, Lilja G, Wickman M, Van Hage-Hamsten M. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001;17:1151-7.

27. Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, Veiter A, Tauber E, Urbanek R, et al. Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1155-9.

28. Remes ST, Pekkanen J, Soininen L, Kajosaari M, Husman T, Koivikko A. Does heredity modify the association between farming and allergy in children? *Acta Paediatr* 2002;91:1163-9.

29. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, Siebers R, Riley G, Douwes J, et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy* 2002;57:1171-9.

30. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy* 2003;33:427-34.

31. Chrischilles E, Ahrens R, Kuehl A, Kelly K, Thorne P, Burmeister L, et al. Asthma prevalence and morbidity among rural Iowa schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:66-71.

32. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1374-81.

33. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, Von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle-the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61:414-21.

34. Dimich-Ward H, Chow Y, Chung J, Trask C. Contact with livestock-a protective effect against allergies and asthma? *Clin Exp Allergy* 2006;36:1122-9.

35. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Senthilselvan A. Reduced risk of physician-diagnosed asthma among children dwelling in a farming environment. *Respirology* 2007;12:692-9.

36. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008;32:603-11.

37. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:224-31.

38. Viinainen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, Narantsetseg L, Naidansuren TS, Koskenvuo M, et al. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. *Allergy* 2007;62:272-80.

39. Waser M, Michels KB, Bieli C, Flöistrup H, Pershagen G, Von Mutius E, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural

- and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy* 2007;37:661-70.
40. Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, MacNeill S, Hole AM, Harris J, et al. Does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy* 2001;31:1822-8.
41. Ege MJ, Bieli C, Frei R, Van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-23.
42. Schenker MB, Christiani D, Cormier Y, Dimich-Ward H, Doekes G, Dosman J, et al. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S1-76.
43. McCurdy SA, Sunyer J, Zock JP, Anto JM, Kogevinas M. Smoking and occupation from the European Community Respiratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2003;60:643-8.
44. Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999;353:1750-4.
45. Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax* 2004;59:381-6.
46. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1829-34.
47. Kauffmann F, Oryszczyn MP, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyper-responsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:379-86.
48. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy* 2002;57:1130-5.
49. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34:38-43.
50. Portengen L, Sigsgaard T, Omland O, Hjort C, Heederik D, Doekes G. Low prevalence of atopy in young Danish farmers and farming students born and raised on a farm. *Clin Exp Allergy* 2002;32:247-53.
51. Koskela HO, Happonen KK, Remes ST, Pekkanen J. Effect of farming environment on sensitisation to allergens continues after childhood. *Occup Environ Med* 2005;62:607-11.
52. Radon K, Schulze A, Nowak D. Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: protection, underreporting or selection? *Allergy* 2006;61:443-6.
53. Smit LA, Zuurbier M, Doekes G, Wouters IM, Heederik D, Douwes J. Hay fever and asthma symptoms in conventional and organic farmers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 2007;64:101-7.
54. Douwes J, Travier N, Huang K, Cheng S, McKenzie J, Le Gros G, et al. Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults. *Allergy* 2007;62:1158-65.
55. Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. *Am J Ind Med* 2004;46:396-9.
56. Portengen L, Preller L, Tielen M, Doekes G, Heederik D. Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:797-802.
57. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, McDuffie H, Pahwa P, Dosman J. Reduced Risk of atopic sensitization among farmers: the Humboldt Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:338-42.
58. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Blom C, Van Zweden I, Wouters IM. Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults. *Eur Respir J* 2008;31:1241-8.
59. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
60. Douwes J, Zuidhof A, Doekes G, Van der Zee S, Wouters I, Boezen HM, et al. (1→3)- $\beta$ -D-glucan and endotoxin in house dust and peak flow variability in children. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:1348-54.
61. Van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:860-7.
62. Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, Boeve M, Riedler J, Ublagger E, et al. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1272-8.
63. Vogelzang PF, Van der Gulden JW, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L, et al. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:15-8.
64. Douwes J, Pearce N. Is indoor mould exposure a risk factor for asthma? *Am J Epidemiol* 2003;158:203-6.
65. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354:12-5.
66. Eder W, Klimecki W, Yu L, Von Mutius E, Riedler J,

Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:482-8.

67. Leynaert B, Guillaud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guenegou A, Pin I, et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:658-65.

68. Smit LA, Bongers SI, Ruven HJ, Rijkers GT, Wouters IM, Heederik D, et al. Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, and TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1602-8.

69. Eder W, Klimecki W, Yu L, Von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Opposite effects of CD14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:601-7.

70. Martinez FD. CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:221-5.

71. Blumer N, Herz U, Wegmann M, Renz H. Prenatal lipopolysaccharide-exposure prevents allergic sensitization and airway inflammation, but not airway responsiveness in a murine model of experimental asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:397-402.

72. Douwes J, Le Gros G, Gibson P, Pearce N. Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1051-4.

73. Constant SL, Brogdon JL, Piggott DA, Herrick CA, Visintin I, Ruddle NH, et al. Resident lung antigen-presenting cells have the capacity to promote Th2 T cell differentiation in situ. *J Clin Invest* 2002;110:1441-8.

74. Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645-51.

75. Alexis NE, Lay JC, Almond M, Bromberg PA, Patel DD, Peden DB. Acute LPS inhalation in healthy volunteers induces dendritic cell maturation in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:345-50.

76. Alexis NE, Lay JC, Almond M, Peden DB. Inhalation of low-dose endotoxin favors local T(H)2 response and primes airway phagocytes in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1325-31.

77. Lundy SK, Berlin AA, Lukacs NW. Interleukin-12-inde-

pendent down-modulation of cockroach antigen-induced asthma in mice by intranasal exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Pathol* 2003;163:1961-8.

78. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.

79. Simpson JL, Brooks C, Douwes J. Innate immunity in asthma. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:263-70.

Ontvangen 7 augustus 2008, geaccepteerd 19 september 2008.

## Correspondentieadres

**Dhr. prof. dr. J. Douwes, co-director, Center for Public Health Research, Massey University, gastmedewerker Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht**

Massey University  
Centre for Public Health Research  
Research School of Public Health  
Private Box 756  
Wellington, Nieuw-Zeeland  
Tel.: +64 4 380 06 17  
E-mailadres: j.douwes@massey.ac.nz

**Mw. dr. L.A.M. Smit, assistent in opleiding**  
**Dhr. prof. dr. D. Heederik, hoofd divisie**  
**Omgevingsepidemiologie**

Universiteit Utrecht  
Institute for Risk Assessment Sciences  
Postbus 80178  
3508 TD Utrecht

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.