

## Full paper

### Onderzoek naar de blootstelling aan schimmels in de woon-, en werkomgeving bij patiënten met EAA zonder bekende oorzaak

Vanessa Zaat<sup>1</sup>, Remko Houba<sup>1</sup>, Martin Meijer<sup>2</sup>, Jos Houbraken<sup>2</sup>, Marcel Veltkamp<sup>3</sup>, Jan Grutters<sup>3,4</sup> en Jos Rooijackers<sup>1</sup>

#### Samenvatting

Extrinsieke Allergische Alveolitis (EAA) is een relatief zeldzame longaandoening en wordt veroorzaakt door een allergische reactie op met name biologische, maar ook enkele chemische agentia. Uit onderzoek is bekend dat de overleving van patiënten met EAA significant beter is als het causale agens wordt geïdentificeerd. Gericht onderzoek in de woon- en/of werksituatie kan hierin een belangrijke bijdrage leveren. In het kader van het programma TopZorg (ZonMW) is als pilot bij 54 patiënten met EAA, bij wie eerder de meest voorkomende oorzaken zo veel mogelijk waren uitgesloten, onderzoek in de woonsituatie uitgevoerd. Bij 14 patiënten werd zowel een bezoek aan de woning als aan de werkplek gebracht. De onderzoeksstappen bestonden uit een klinisch onderzoek, een blootstellingsonderzoek in de woonsituatie en/of werksituatie en serologisch onderzoek. Bij 1 op de 4 patiënten kon een causaal agens worden geïdentificeerd op basis van het historische beloop van de klachten, kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van de blootstelling en serologische reactie. Bij 9 patiënten was het causale agens afkomstig uit de woonomgeving en bij 4 patiënten was er een relatie met de blootstelling op de werkplek. De causale agentia van de onderzochte casus waren *Alternaria alternata*, *Aspergillus proliferans*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus versicolor*, *Botrytis cinerea*, *Cephalotrichum* soorten, *Chaetomium* soorten, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium glandicola*, *Trichoderma pseudokingii*, *Wallemia sebi* en eiwitten afkomstig van vogels (dons). Vroege opsporing en controle van de blootstelling is de sleutel tot voorkomen van progressie van deze potentieel dodelijke ziekte. Door verfijning van het blootstellingsonderzoek naar schimmels in het binnenmilieu, evenals betere beschikbaarheid van specifieke serologische diagnostiek kan waarschijnlijk bij meer patiënten met een EAA het oorzakelijk of inducerend agens worden opgespoord.

#### Abstract

Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a relatively rare lung disease caused by an allergic reaction to mainly biological agents and some chemical agents. Research has shown that the survival of patients with EAA significantly improves when the causal agent can be identified. Focused exposure assessment in the home environment and/or workplace can make a significant contribution to the identification of the causal agent. As part of the ZonMW project TopZorg, a pilot study in the home environment was performed involving 54 patients with HP, in whom common causes of HP were excluded or not plausible. In 14 of these patients an exposure assessment was also performed in the workplace. The study consisted of a clinical examination, an exposure assessment in the home environment and/or workplace and serology for general panels and specific fungi based on sampling results. In 13 patients a causal agent could be identified based on the medical history, qualitative and quantitative exposure assessment and serological response. In 9 patients a causal agent was identified in the home environment and in 4 patients HP was work-related. Causal agents were *Alternaria alternata*, *Aspergillus proliferans*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus versicolor*, *Botrytis cinerea*, *Cephalotrichum species*, *Chaetomium species*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium glandicola*, *Trichoderma pseudokingii*, *Wallemia sebi* and proteins from goose feathers. Early detection and control of exposure is the key to prevent progression of this potentially fatal disease. Elaborating exposure assessments targeted at fungi in the home environment, as well as a better availability of specific serological tests, can likely increase the yield and identify causing or triggering agents in more patients with HP.

<sup>1</sup> Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Utrecht

<sup>2</sup> Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht

<sup>3</sup> St. Antonius Ziekenhuis, ILD Expertisecentrum, Nieuwegein

<sup>4</sup> Divisie Hart & Longen, UMC Utrecht, Utrecht

Correspondentieadres:

Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL)  
Postbus 80178, 3508 TD te Utrecht - e-mail: v.zaat@nkal.nl

## Inleiding

Extrinsieke Allergische Alveolitis (EAA), in de Angelsaksische literatuur ook wel Hypersensitivity Pneumonitis (HP) genoemd, is een interstiële longziekte (Interstitial Lung Disease: ILD). EAA is een relatief zeldzame longaandoening. Exacte cijfers over de incidentie van EAA in Nederland zijn niet voorhanden, maar naar schatting ontwikkelt bijna 1 op 100.000 personen in het Verenigd Koninkrijk jaarlijks een EAA (Selman, Pardo & King, 2012). Een andere bron schat de incidentie van EAA in Europa op 0.35 tot 12.2 casus per miljoen werknemers, waarvan 10 – 13% bij de hoog blootgestelde beroepen (Kongsupon et al., 2021).

Deze longaandoening wordt gekenmerkt door een ontstekingsreactie in de longblaasjes (alveoli) veroorzaakt door een combinatie van een type III en type IV allergische reactie op met name biologische, maar ook enkele chemische agentia (triggers), in combinatie met individuele factoren.

Recent hebben Britse onderzoekers de oorzaken van EAA in kaart gebracht. Zij publiceerden een lijst met 158 triggers en 125 werkgerelateerde oorzaken (Kongsupon et al., 2021). Deze lijst laat zien dat het causale blootstellingspectrum zeer divers is, bijvoorbeeld blootstelling aan biologische agentia zoals bacteriën (met name thermofiele actinomyceten), dierlijke eiwitten en schimmels, maar ook chemicaliën zoals isocyanaten en epoxy's. Bekende voorbeelden van EAA zijn de boerenlong, champignonkwekerslong en de duivenhouderslong. Maar EAA is ook beschreven bij microbiëel verontreinigde metaalbewerkingsvloeistoffen (metaalwerkerslong). Verder kan EAA ontstaan bij personen die in de thuissituatie worden blootgesteld aan relevante bronnen. Bijvoorbeeld blootstelling aan schimmels als gevolg van lekkages, een vogel als huisdier, gebruik van een verontreinigd aircosysteem of donzen beddengoed. Bij het zoeken naar een causaal agens moeten vaak meerdere potentiële oorzaken voor het ontstaan van een EAA in beschouwing worden genomen. De focus bij de zoektocht naar het causale agens ligt vooral op blootstelling aan schimmels.

Verder spelen individuele gevoeligheid en waarschijnlijk erfelijke factoren een rol. Ook komt de longaandoening vaker voor bij niet-rokers.

EAA is een consensus diagnose die alleen multidisciplinair kan worden vastgesteld. Tot 2020 werden patiënten met EAA onderverdeeld in drie vormen: de acute, subacute of chronische vorm. Een duidelijke definitie ontbrak echter. Omdat de aan- of afwezigheid van fibrose belangrijk is voor de prognose wordt sinds 2020 onderscheid gemaakt in een fibroserende en niet-fibroserende EAA (Raghu et al., 2020).

Niet-fibroserende EAA gaat vaker gepaard met acute blootstelling en acute long- en systemische klachten, die meestal ontstaan vier tot zes uur na blootstelling. De klachten bestaan uit een griepachtig gevoel, koorts, hoesten, benauwdheid en soms pijn op de borst en verdwijnen meestal

binnen een dag. Dat geldt ook voor de longafwijkingen. Door herhaalde blootstelling en telkens terugkerende klachten vermoedt de patiënt zelf meestal een relatie met werk (Selman, Pardo & King, 2012). Bij fibroserende EAA komen vooral longklachten voor die sluipend ontstaan, waardoor een relatie met blootstelling zelden wordt gelegd. De opgelopen schade in de longen is irreversibel, waarvoor soms zelfs een longtransplantatie nodig is indien de fibrose ondanks immuunsuppressieve therapie progressief blijft.

Bij veel patiënten met chronische EAA is het causale agens niet bekend, terwijl dit kan bijdragen aan het stellen van de diagnose EAA (Raghu et al., 2020). In de reguliere gezondheidszorg kan maar beperkt onderzoek worden verricht naar de oorzaak van chronische EAA, terwijl juist deze vorm wordt gekenmerkt door een ernstig beloop die baat zou hebben bij vermijding van het causale agens. In eerder onderzoek is aangetoond dat de overleving van patiënten met chronische EAA significant beter is wanneer er een inducerend agens werd gevonden in vergelijking met de patiënten waarbij dit niet het geval is (Fernández Pérez et al., 2013). Het is daarom voor de behandeling en prognose van de patiënt van groot belang om het causale agens te identificeren. Blootstellingsonderzoek is geen onderdeel van de reguliere gezondheidszorg, die vooral gericht is op behandeling. Gericht onderzoek in de woon- en/of werksituatie kan daarom een belangrijke bijdrage leveren. Waar arbeidshygiënist normaliter werkplekonderzoeken uitvoeren, kunnen zij bij onderzoeken in de woonsituatie eveneens een toegevoegde waarde hebben. Dit vereist multidisciplinaire samenwerking met bijdragen van de longarts, bedrijfsarts, arbeidshygiënist en microbioloog.

Dit onderzoek is als pilot uitgevoerd in het kader van het programma TopZorg (ZonMW). Doel van het programma TopZorg was het continueren en verbeteren van de kwaliteit van (complexe) zorg door het uitvoeren van onderzoek waarvoor geen reguliere vergoeding beschikbaar is. Het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis nam deel aan het programma Topzorg. Dit artikel beschrijft de onderzoeksresultaten van patiënten met de diagnose EAA, waarbij naast regulier klinisch onderzoek, aanvullende blootstellingsonderzoeken zijn uitgevoerd met als doel een causaal agens in de woon-, en/of werkomgeving te identificeren.

## Methode

Tussen 2015 en 2020 zijn bijna 80 patiënten met de consensus diagnose EAA naar het NKAL verwezen omdat er een vermoeden was van een relatie met de woon-, en/of werkomgeving. Van deze patiënten werden er 54 verwezen door het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein in het kader van het programma Topzorg. Deze groep vormde de doelgroep voor onderzoek in de woonomgeving. Bij 14 van de 54 patiënten werd zowel een bezoek aan de woning als aan de werkplek gebracht. Het werkplekonderzoek werd gefinancierd door de werkgever. De overige 26 verwijzingen waren afkomstig van een ander

ziekenhuis of arbodienst. De volgende onderzoekstappen kunnen worden onderscheiden:

### *Klinisch onderzoek*

Het ILD Expertisecentrum stelde de consensus diagnose EAA vast, waarbij onderzoek werd gedaan naar de meest bekende en voorkomende oorzaken van EAA. Indien geen oorzaak kon worden aangewezen, werd patiënt naar NKAL verwezen voor verder onderzoek. Na verwijzing vond aanvullend een uitgebreide anamnese plaats gericht op het uitvragen van de blootstelling in de woon-, en leefomgeving, evenals de werksituatie. Er werd nogmaals navraag gedaan naar de meest bekende en voorkomende oorzaken van EAA, om te bevestigen dat deze oorzaken zoveel mogelijk konden worden uitgesloten (bijvoorbeeld afwezigheid van duiven en andere vogels, dons, champignons, mest, etc.). Het historische beloop van de klachten werd uitgevraagd. Deze informatie bood de indicatie en de kaders voor gericht onderzoek naar relevante blootstelling en mogelijke causale agentia.

### *Blootstellingsonderzoek in de woning*

De volgende stap was een bezoek aan de woon-, en leefomgeving. Tijdens het bezoek aan de woning werden alle potentiële blootstellingsrisico's in kaart gebracht die relevant kunnen zijn voor het ontwikkelen van EAA. Dit betekende een zoektocht naar mogelijke bronnen in de woning. Van belang hierbij was om zo breed mogelijk in te steken en alle ruimten te onderzoeken; van kruipruimte, kelder, badkamer tot aan de zolder. Bronnen zoals bouwmaterialen, type vloer, ventilatie, aanwezigheid van lekkages, optrekkend vocht, planten, donzen beddengoed/kleding, vogels, etc. werden hierbij geïnventariseerd en in kaart gebracht. Indien uit de medische anamnese hobby's als potentieel relevant werden beschouwd zijn ook deze nader geïnventariseerd, maar ook andere zaken zoals het gebruik van airco in de auto en functie partner werden in de inventarisatie meegenomen. Van iedere woning werd een uitgebreide situatiebeschrijving opgesteld.

Bij alle woningen werden in alle relevante ruimtes luchtmonsters genomen. Als relevante ruimtes werden in ieder geval de ruimtes beschouwd waarin de patiënt vaak langere tijd verbleef (blootstellingsduur zoals woonkamer en slaapkamer) en/of als er een bijzonderheid in de betreffende ruimte was aangetroffen (zoals de aanwezigheid van een lekkage of andere potentiële bron). Per woning werden gemiddeld 6–8 luchtmonsters genomen. Standaard onderdeel bij deze monstername was het nemen van een referentie luchtmonster van de buitenlucht, dat tijdens hetzelfde bezoek werd genomen bovenwinds van de woning. Doel van de monstername was om kwalitatief inzicht te krijgen welke schimmels er in de woonomgeving aanwezig waren en of er dominante of afwijkende schimmelsoorten aanwezig waren ten opzichte van de buitenlucht. Daarnaast werden de resultaten ook kwantitatief beoordeeld om zo een indruk te krijgen van verschillen in de hoogte van de blootstelling tussen het binnen- en buitenmilieu en/of tussen verschillende ruimten in een woning.

De luchtmonsters werden verzameld met behulp van een luchtbemonsteringsapparaat MAS-100 (Merck) en per monster is 50 liter lucht bemonsterd. De meetduur van elk monster is 0,5 minuut. Om een zo breed mogelijke scala aan schimmels te kunnen detecteren, zijn per monster twee verschillende voedingsbodems gebruikt: één monster op de voedingsbodem dichloran 18% glycerol agar (DG18) en één monster op moutextract agar waaraan de antibiotica Penicilline en Streptomycine zijn toegevoegd (MEA/PS). Op indicatie werden contact- of materiaalmonsters genomen. Aan deze monsters werd 2,5 mL steriel demiwater toegevoegd en vervolgens voor ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur geweekt. Van de ontstane suspensie werd 0,1 mL in duplo uitgeplaat op de agar media MEA/PS en DG18.

Alle petrischalen werden gedurende 5-14 dagen bij 25°C geïncubeerd, waarna de gegroeide schimmelkolonies op de isolatieplaten op basis van fenotypische kenmerken zijn geïdentificeerd. In sommige genera is morfologische identificatie op soortniveau onbetrouwbaar en mogelijk betreft het hier een verwante, fenotypische vergelijkbare soort. Alle monsters werden geanalyseerd door het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute in Utrecht. Per monster werden de aanwezige schimmels gespecificeerd en weergegeven in aantal levensvatbare schimmeldeeltjes per m<sup>3</sup> verzamelde lucht (Kolonie Vormende Eenheden per m<sup>3</sup> (KVE/m<sup>3</sup>)).

Op basis van deze verzamelde informatie werd onderzocht of er aanknopingspunten waren voor het vaststellen van het causale agens.

### *Blootstellingsonderzoek op de werkplek*

Bij sommige patiënten bleek uit de medische anamnese dat naast de woonomgeving ook de werkomgeving als potentieel relevant moest worden beschouwd. In die gevallen werd tevens een onderzoek uitgevoerd op de werkplek. Bij dit werkplekonderzoek werd een uitgebreide analyse uitgevoerd naar het proces, de werkzaamheden en de toegepaste materialen. Vervolgens werd beoordeeld of er sprake was van blootstelling aan agentia en in welke orde van grootte deze blootstelling heeft plaatsgevonden. Na deze procesanalyse werden lucht-, contact-, en/of materiaalmonsters genomen, volgens dezelfde getrapte methodiek zoals hierboven nader toegelicht. Ook literatuuronderzoek vond plaats om meer informatie te verzamelen over mogelijke blootstelling aan agentia in deze specifieke werksituatie, steeds in relatie tot EAA.

### *Serologisch onderzoek*

Indien luchtmonsters in de woning of op de werkplek een kwalitatief en of kwantitatief afwijkend patroon lieten zien ten opzichte van de buitenlucht, dan werd op de afwijkende schimmels aanvullend serologisch onderzoek verricht. Het serologisch onderzoek werd op verschillende panels met een combinatie van relevante schimmels voor specifieke omgevingen (bijvoorbeeld vogels, agrarisch, woning, champignonkweker) uitgevoerd. Daarvoor werd bloed

van de patiënt op droog ijs verzonden naar het Centre Hospitalier Universitaire de Besançon in Frankrijk voor het bepalen van IgG antistoffen door middel van Ouchterlony dubbele immunodiffusie, specifiek gericht op de geselecteerde agentia, voornamelijk schimmels. Er was sprake van positieve serologie als op een of meerdere schimmels een reactie zichtbaar was.

Resultaten van het blootstellingsonderzoek en klinisch onderzoek werden vervolgens besproken in een multidisciplinair overleg om voor elke patiënt conclusies te kunnen trekken of er al dan niet een causaal agens kon worden aangegeven.

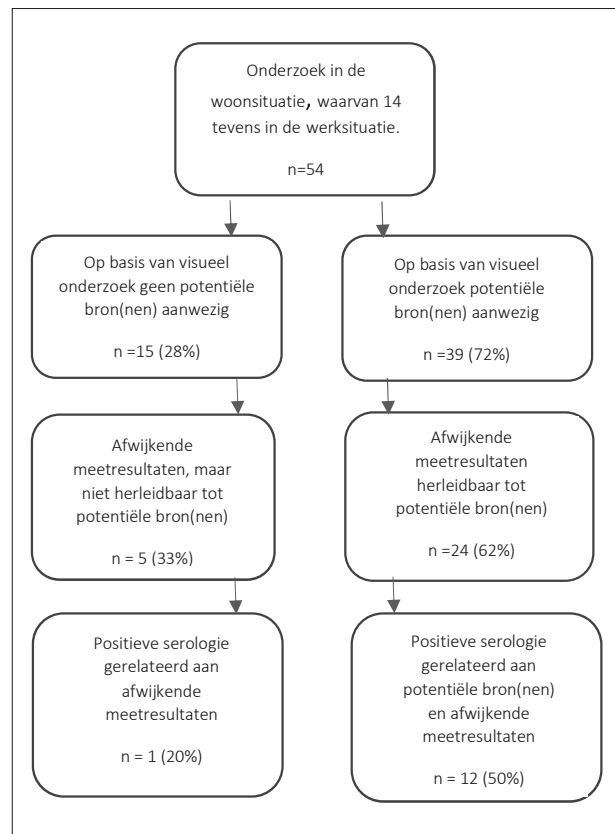
## Resultaten

De onderzoekspopulatie bestond uit 54 patiënten, waarvan 48 patiënten met een chronische EAA. Volgens de huidige indeling (Raghu et al., 2020) betrof het bij deze 48 patiënten een fibroserende EAA, bij 6 patiënten een niet-fibroserende vorm. De gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar (range 25 – 79 jaar). Veel patiënten waren al met pensioen en een onderzoek naar de werksituatie was in deze situaties niet meer relevant, dan wel mogelijk. Bij 14 patiënten bleek uit de medische anamnese dat de arbeidssituatie mogelijk relevant was en werd zowel een onderzoek in de woning als op de werkplek uitgevoerd.

De onderzochte woningen waren zeer divers van aard; van appartementen tot tussenwoningen en vrijstaande villa's. Het betrof bijna in alle gevallen een koopwoning. Het bouwjaar van de woningen was zeer divers. Van een vooroorlogse woning naar een nieuwbouwwoning of appartement. Ook de geografische ligging varieerde; woningen waren landelijk gelegen, in woonwijken van dorpen, maar ook gelegen in stadscentra. Behalve woningen werd in incidentele gevallen ook een vakantiewoning, caravan of clubgebouwen van een schietvereniging of muziekvereniging onderzocht.

Een aantal patiënten moesten in het kader van hun beroep werkzaamheden uitvoeren waarbij blootstelling aan biologische agentia relevant was (bijvoorbeeld een vrachtwagenchauffeur op een vuilniswagen of een eigenaar van een aardappelbedrijf). Soms was er sprake van dagelijkse blootstelling, soms eenmalige forse piekblootstelling, bijvoorbeeld bij de introductie van nieuw beddingmateriaal in een manege. Bij andere functies was directe blootstelling aan agentia niet waarschijnlijk, maar was er mogelijk sprake van indirecte blootstelling door een verstoord binnenklimaat. Voorbeelden zijn een administratief medewerker, zorgpersoneel of onderwijspersoneel dat werkzaam was in een kantoor-, en/of praktijkruimte.

In onderstaand figuur zijn de belangrijkste resultaten in een stroomschema weergegeven.



Figuur 1. Onderzoekresultaten causale agens EAA

Bij 54 patiënten werd een onderzoek in de woonsituatie uitgevoerd, waarvan tevens 14 onderzoeken in de werksituatie. Op basis van visueel onderzoek waren er wel (n=39) of geen (n=15) potentiële bronnen aanwezig. Bij alle bezoeken werden luchtmonsters genomen. Bij 24 onderzoeken waren de meetresultaten herleidbaar tot een potentiële bron. Een potentiële blootstellingsbron ontbrak in 15 woningen, maar de meetresultaten lieten in 5 woningen toch een afwijking zien. Uiteindelijk resulteerde dit bij 12 patiënten tot een match met potentiële bron, afwijkende meetresultaten en positieve serologie. Bij 1 patiënt werd geen blootstellingsbron gevonden, maar was er wel sprake van afwijkende meetresultaten in combinatie met positieve serologie.

Bovenstaand figuur laat zien dat bij 24% van de patiënten (13 op 54 patiënten) een causaal agens kon worden geïdentificeerd op basis van historische beloop van de klachten, kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van de blootstelling en serologische reactie. Bij 9 patiënten was het causale agens afkomstig van de woonomgeving en bij 4 patiënten was er een relatie met de blootstelling op de werkplek. In onderstaande tabel zijn de resultaten van deze 13 patiënten nader uitgewerkt. Tabel 1 geeft alleen een kwalitatieve indruk van de blootstelling weer waarbij alleen de specifieke schimmels worden vermeld welke in het binnenmilieu zijn aangetroffen en niet aanwezig waren in het referentie-monster (buitenlucht). Belangrijk om te

Tabel 1. Resultaten behorende bij positieve match bij bezoek aan woning/werkplek, meetresultaten en serologie

Nr	Beknopte beschrijving woonsituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de woonsituatie t.o.v. buitenlucht	Beknopte beschrijving werksituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de werksituatie t.o.v. buitenlucht	Positieve serologie
Aanwijzingen voor een potentiële bron in de woning					
1	Twee-onder-een kap woning uit 1926 aan zee. <u>Gehele bovenverdieping en zomerhuis een zeegrastapit als vloerbedekking.</u>	Meting Aspergillus soorten waaronder: - <i>Aspergillus proliferans</i> - <i>Aspergillus candidus</i> - <i>Aspergillus cf. penicillioides</i> - <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Penicillium</i> soorten waaronder: - <i>Penicillium chrysogenum</i> " Herhalingsmeting na sanering Aspergillus soorten waaronder: - <i>Aspergillus glaucus</i> - <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Penicillium</i> soorten waaronder: - <i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Wallemia</i> soorten	-1	-1	<i>Aspergillus proliferans</i>
2	Vrijstaande woning uit 1991 gelegen in woonwijk. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu. <u>11 Sierkussens met hoenderveren.</u>	Aspergillus soorten waaronder - <i>Aspergillus versicolor</i> Alternaria soorten <i>Cephalotrichum</i> soorten	-1	-1	<u>Dons van eend, kip en parkiet.</u> <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Cladosporium sphaerospermum</i>
3	Tussenwoning uit 2017 gelegen in woonwijk. <u>Bankstel met 10 sierkussens van dons/veren.</u> <u>Hooi/stro van cavia's. Verontreinigd interieurfilter airco-systeem van auto.</u>	<i>Wallemia sebi</i> (hooi/stro) Aspergillus soorten waaronder: - <i>Aspergillus restrictus</i> (airco auto) - <i>Aspergillus fumigatus</i> - <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Fusarium</i> soorten	Administratieve functie. Kantoorruimte met luchtbehandelingsstelsel. Geen aanwijzingen voor een verstoord binnenmilieu.	<i>Wallemia sebi</i> Aspergillus soorten waaronder: - <i>Aspergillus versicolor</i>	<u>Dons van eend, kip en parkiet.</u> <i>Aspergillus restrictus</i>
4	Hoekwoning uit 1973 gelegen in woonwijk. <u>Sterk vervuild binnenmilieu (zonder direct aanwijsbare bron).</u>	<i>Botrytis</i> soorten <i>Chaetomium globosum</i> - <i>Aspergillus</i> soorten waaronder: - <i>Aspergillus fumigatus</i> "- <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Talaromyces cf. purpurogenus</i>	-1	-1	<i>Botrytis cinerea</i> <i>Chaetomium species</i>
5	"Huurwoning uit jaren 60. Beperkte staat van onderhoud. Donzen sierkussens en jassen in diverse ruimten (circa 21 stuks)"	<i>Penicillium</i> soorten waaronder: - <i>Penicillium glandicola</i> - <i>Penicillium brevicompactum</i> Aspergillus soorten waaronder: - <i>Aspergillus niger</i> - <i>Aspergillus versicolor</i>	-1	-1	<i>Penicillium glandicola</i> <i>Penicillium chrysogenum</i>

Nr	Beknopte beschrijving woonsituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de woonsituatie t.o.v. buitenlucht	Beknopte beschrijving werksituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de werksituatie t.o.v. buitenlucht	Positieve serologie
Talaromyces sp.					
6	Historische woning gelegen in centrum grote stad. In badkamer heeft jarenlange lekkage plaatsgevonden waardoor onderliggende houten vloer was vergaan.	<p>Meting</p> <p><u>Penicillium</u> soorten (dominant), <u>Trichoderma</u> soorten (badkamer en aangrenzende slaapkamer) <u>Aspergillus</u> soorten waaronder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Aspergillus niger</u></li> <li>- <u>Aspergillus terreus</u> <u>Microascus melanosporus</u> <u>Oidiodendron</u> soorten</li> </ul> <p><u>Aureobasidium</u> soorten</p> <p><u>Herhalingsmeting na renovatie</u></p> <p><u>Aspergillus</u> soorten waaronder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Aspergillus niger</u></li> <li>- <u>Aspergillus fumigatus</u></li> </ul> <p><u>Trichoderma</u> soorten (kelder met waterspiegel)</p> <p><u>Wallemia sebi</u></p>	Psycholoog. Kantoorruimte. Geen aanwijzingen voor een verstoord binnenmilieu.	<u>Aspergillus fumigatus</u>	<u>Penicillium chrysogenum</u> <u>Trichoderma pseudokoningii</u>
7	Twee-onder-een kap woning uit 1997 gelegen in woonwijk. Algemeen verstoord binnenklimaat, of combinatie van vloerbedekking en vloerverwarming in woonkamer. Donzen sierkussens/beddengoed.	<u>Aspergillus versicolor</u> , <u>Wallemia sebi</u>	-1	-1	<u>Aspergillus versicolor</u> , <u>Wallemia sebi</u> , <u>Penicillium chrysogenum</u>
8	Tussenwoning uit 1979 gelegen in woonwijk. Beschimmeld tussenplafond badkamer. Donzen sierkussens.	<u>Cladosporium</u> soorten (badkamer) <u>Wallemia sebi</u> (badkamer) <u>Aspergillus</u> soorten waaronder: - <u>Aspergillus versicolor</u> - <u>Aspergillus fumigatus</u> - <u>Aspergillus glaucus</u> <u>Talaromyces</u> sp.	-1	-1	<u>Wallemia sebi</u>
Aanwijzingen voor een potentiële bron in de werksituatie					
9	Nieuwbouw woning, landelijk gelegen. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu.	-1	Mede-eigenaar paardensportcentrum. Introductie van kokosvezels (nieuw beddingmateriaal) en gebruik van beschimmeld stro.	<u>Penicillium</u> soorten waaronder: - <u>Penicillium cf. corylophilum</u> <u>Aspergillus</u> soorten waaronder: - <u>Aspergillus cf. niger</u> <u>Paecilomyces</u> soorten. <u>Fusarium</u> soorten <u>Cladosporium</u> soorten <u>Trichoderma</u> soorten	<u>Thermoactinomyces vulgaris</u> <u>Penicillium chrysogenum</u>

Nr	Beknopte beschrijving woonsituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de woonsituatie t.o.v. buitenlucht	Beknopte beschrijving werksituatie	Afwijkende schimmelsoorten en of schimmelconcentraties in de werksituatie t.o.v. buitenlucht	Positieve serologie
10	"Woning uit 1995, landelijk gelegen. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu."	-1	Mede-eigenaar paardensportcentrum. Introductie van kokosvezels (nieuw beddingmateriaal) en gebruik beschimmeld stro.	<i>Penicillium</i> soorten waaronder: - <i>Penicillium cf. corylophilum</i> <i>Aspergillus</i> soorten waaronder: - <i>Aspergillus cf. niger</i> <i>Paecilomyces</i> soorten. <i>Fusarium</i> soorten <i>Cladosporium</i> soorten <i>Trichoderma</i> soorten	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <sup>2</sup> <i>Penicillium chrysogenum</i>
11	Vrijstaande woning uit 1993 gelegen in woonwijk. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu.	-1	Cesar-therapeute. Groepspraktijk frequent <u>lekkages</u> via het plafond/muren veroorzaakt door constructieproblemen.	<i>Cephalotrichum</i> soorten <i>Aspergillus</i> soorten waaronder: - <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Talaromyces</i> soorten <i>Paecilomyces</i> variëti	<i>Cephalotrichum</i> soort. <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Cladosporium sphaerospermum</i> <i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Alternaria alternata</i>
12	"Twee-onder-een kap woning uit 1997 gelegen in woonwijk. Diverse plekken lekkages en schimmelvorming"	"Acremonium soorten <i>Cladosporium</i> soorten soorten waaronder: - <i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Aspergillus versicolor</i> "	"Verpleegkundige bij zorgkindje; vochtige woning uit jaren 70/80."	" <i>Cladosporium</i> soorten <i>Mucor</i> soorten"	" <i>Cladosporium</i> soort <i>Penicillium chrysogenum</i> "
Geen aanwijzingen voor een potentiële bron in de woning					
13	"Tussenwoning uit jaren 60 gelegen in woonwijk. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu."	<i>Alternaria alternata</i>	Docent op middelbare school. Rijksmonument. Geen aanwijzingen voor verstoord binnenmilieu.	<i>Aspergillus versicolor</i> <i>Epicoccum</i> soorten	<i>Aspergillus versicolor</i> <i>Alternaria alternata</i>

1. Geen onderzoek uitgevoerd.
2. De gebruikte detectiemethode is gericht op mesofiele schimmels en met deze methode kan de thermofiele actinomyceet (bacterie) *Thermoactinomyces vulgaris* niet worden waargenomen. *Thermoactinomyces vulgaris* komt voor in stro en kuilgras en is een bekende oorzaak van boerenlong (farmers lung).

realiseren dat bij de beoordeling van de blootstelling zowel kwantitatieve als kwalitatieve resultaten van alle monsters zijn beoordeeld, evenals de concentratie en samenstelling van het referentiemonster (buitenlucht). Dit is echter te veel detail om allemaal in deze tabel te presenteren. Er is daarom gekozen voor een weergave met alleen de belangrijkste bevindingen. De tweede en vierde kolom beschrijven de woon/werksituatie. De causale bronnen zijn hierin onderstreept. In de kolom 'Afwijkende schimmelsoorten in de woon/werksituatie ten opzichte van buitenlucht' is het causale agens eveneens onderstreept. De laatste kolom toont het serologisch onderzoek waarbij het onderstreepte agens een positief resultaat liet zien.

## Bespreking

Bij onderzoek naar een woon-, en/of werkgerelateerde EAA is de bijdrage van verschillende professionals van groot belang. Een multidisciplinaire en transmurale benadering is onmisbaar voor het beantwoorden van de causaliteitsvraag bij patiënten die verwezen worden naar de polikliniek. Het beantwoorden van deze vraag is van belang voor preventieve maatregelen en sterk geassocieerd met de prognose (Fernández Pérez et al., 2013). Het identificeren van een causaal agens bevestigt ook de consensus diagnose, die bij voorkeur wordt gesteld in of in overleg met een erkend expertisecentrum voor deze zeldzame longaandoening met aandacht voor een mogelijke relatie tussen de diagnose en blootstelling in de woon- en werkomgeving. Vervolgens wordt via systematisch blootstellingsonderzoek gekeken naar mogelijke bronnen en metingen uitgevoerd of de betreffende patiënt ook daadwerkelijk kwalitatief en of kwantitatief wordt blootgesteld aan afwijkende schimmels ten opzichte van het buitenmilieu. Met deze blootstellingsinformatie kan worden teruggegaan naar de kliniek en kan gericht serologisch onderzoek worden ingezet voor specifieke agentia. De aanwezigheid van IgG antistoffen duidt vooral op blootstelling en levert geen op zichzelf staand bewijs voor een causaal verband met EAA en dus zijn de resultaten van serologisch onderzoek alleen goed interpreteerbaar in combinatie met informatie over blootstelling in de woning en/of werkomgeving.

Schimmelsporen zijn overal aanwezig en kunnen zich op alle plaatsen waar de omstandigheden zich daartoe lenen ontwikkelen tot groei. Schimmels komen daarom overal voor, zowel in de buitenlucht als in de binnenlucht. Tabel 1 laat blootstelling zien aan diverse schimmels en verschillende omgevingsfactoren die een rol speelden in het ontwikkelen van een EAA. Bij vrijwel alle metingen werden *Aspergillus*, *Cladosporium* en *Penicillium* soorten aangetroffen. Deze schimmelsoorten zijn algemeen voorkomend en worden vaker in de buitenlucht en het binnenmilieu aangetroffen (Samson et al., 2010). In de praktijk betekent dit dus dat altijd en in alle situaties rekening moet worden gehouden met de aanwezigheid van deze schimmels. Binnen deze soorten (geslachten) kunnen weer honderden verschillende soorten aanwezig zijn elk met hun eigen specifieke kenmerken.

De causale agentia van de onderzochte casus waren *Alternaria alternata*, *Aspergillus proliferans*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus versicolor*, *Botrytis cinerea*, *Cephalotrichum* soorten, *Chaetomium* soorten, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium glandicola*, *Trichoderma pseudokingii*, *Wallemia sebi* en eiwitten afkomstig van vogels (dons). Een aantal van deze schimmels zijn in de literatuur beschreven als causaal agens voor een EAA, maar dat geldt niet voor alle bovengenoemde schimmelsoorten, zoals *Aspergillus proliferans*, *Aspergillus restrictus*, *Penicillium glandicola* en *Cephalotrichum* (Kongsupon et al., 2021; Selman, Pardo & King, 2012; Petak & Moua, 2020). In 2 gevallen met een positieve reactie op dons kon een bekende oorzaak van EAA alsnog als mede-oorzaak worden aangewezen.

Het ontbreken van een potentiële bron en afwijkende meetresultaten in de woonomgeving, evenals negatieve serologie betekent een geruststelling dat de thuissituatie zeer waarschijnlijk geen risico vormt voor een ongunstig beloop van EAA. Anderzijds wordt de diagnose EAA niet bevestigd, hetgeen aanleiding kan zijn de consensus diagnose te heroverwegen.

Er zijn voor schimmels geen wettelijke grenswaarden vastgesteld en er is binnen afzienbare tijd ook geen zicht op dat deze grenswaarden zullen worden afgeleid. Om de microbiologische luchtkwaliteit in kantoren en soortgelijke werkruimten toch enigszins te kunnen beoordelen, zijn er door de Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVVA) Contactgroep Biologische Factoren en de Vereniging Leveranciers van Luchttechnische Apparaten (VLA) – Kring Binnenmilieu Advies (KBA) vuistregels opgesteld (NVVA & VLA, 2018). Deze vuistregels zijn alleen bedoeld voor kantoren en moeten worden beschouwd als een indicator voor een bepaalde situatie. Voor het toetsen van de schimmelconcentratie in bijvoorbeeld een agrarische-, of fabrieksomgeving zijn deze vuistregels niet geschikt.

De meetresultaten werden altijd met enige terughoudendheid en kritische blik geïnterpreteerd. Het betrof altijd een momentopname en de meetresultaten vormden een eerste indruk van de hoogte en het spectrum van de blootstelling aan schimmels. Seizoenen hadden invloed op de metingen. Bij winters weer was de binnenluchtconcentratie aan schimmels vaak laag; bij zomerse temperaturen lag de binnenluchtconcentratie vele malen hoger en werden vaker *Aspergillus* soorten aangetroffen. Bij zomerse temperaturen stonden de ramen in woningen vaker open; dit kan mogelijk de binnenluchtconcentratie gemaskeerd hebben. Indien nodig werd in een ander seizoen een herhalingsmeting uitgevoerd om te onderzoeken of de specifieke schimmel nog aanwezig was en/of de blootstellingsconcentratie in het binnenmilieu na interventie genormaliseerd was.

Individuele gevoeligheid speelde eveneens een belangrijke rol. Toegepaste materialen (zoals een zeegrastapijt als vloerbedekking of gebruik van donzen beddengoed) die voor gezonde personen normaal gesproken onschadelijk



zijn (en daarmee als potentiële bron niet primair in het vizier), konden voor EAA patiënten een belangrijke antigene trigger vormen. Ook de tijdsperiode was relevant bij een chronische EAA. De tijd tussen het optreden van de eerste klachten en de blootstelling is dan van belang. Hierbij werd een beroep gedaan op het geheugen van de patiënt om alle beschikbare informatie boven tafel te krijgen.

Bij het serologisch onderzoek konden de reacties zwakker uitvallen door gebruik van medicijnen en actueel beperkte blootstelling. Ook kruisreacties konden optreden, bijvoorbeeld op een soortgelijk agens van andere herkomst (dons-, en verenexpositie). Dit betekende dat de analyseresultaten altijd met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moesten worden om te voorkomen dat men op een dwaalspoor terecht kwam.

De resultaten van dit onderzoek maken het niet mogelijk om een generieke uitspraak te doen over de verschillende blootstellingsbronnen in woningen en aanwezigheid van causale agentia. De aanpak was deels systematisch en deels gebaseerd op expert judgement. De methode van zoeken bestond uit verschillende stappen. Bij elke stap was expert judgement nodig: welke bronnen waren relevant en prioritering hiervan; welke meetresultaten werden als afwijkend beoordeeld en legden een relatie met verschillende bronnen; hoe werden de resultaten van het serologisch onderzoek geïnterpreteerd in het licht van de eerdere bevindingen, etc. De rol van de arbeidshygiënist is hierin van toegevoegde waarde in de complexe zoektocht naar het causale agens in woon-, en of werksituatie.

Natuurlijk is enige nuance in dit pilotonderzoek op zijn plaats. Onderzoek naar het causale agens is arbeidsintensief en relatief kostbaar. Zelfs een goede anamnese, bezoek aan de woning en/of werkplek en het uitvoeren van metingen hoeft niet de gouden tip op te leveren in de identificatie van het causale agens. Vaak blijven onzekerheden bestaan om een EAA eenduidig te koppelen aan een bepaalde blootstelling in de woon-, en/of werksituatie. Een volledig negatief resultaat kan echter waardevol zijn voor de diagnostiek en advies aan de patiënt.

Met dit onderzoek zijn de eerste stappen gezet naar verdere verfijning van de methodiek. Bij 24% van de patiënten, bij wie eerder de meest voorkomende oorzaken van EAA al zo veel mogelijk waren uitgesloten, kon het causale agens worden geïdentificeerd en laat daarmee de meerwaarde van blootstellingsonderzoek zien. De resultaten zijn met name relevant omdat bekend is dat de prognose van EAA patiënten waarbij het agens gevonden kon worden duidelijk beter is dan bij patiënten waarbij dit niet het geval is. In dat geval is de kans op vroegtijdig overlijden significant hoger (Fernández Pérez et al., 2013).

De vraag is of bij blootstellingsonderzoeken altijd metingen uitgevoerd moeten worden. In dat licht is figuur 1 interessant en met name het verschil in de linker en rechter kolom.

In de rechter kolom kon bij 39 patiënten op basis van visuele waarnemingen een potentiële bron worden benoemd. Vervolgens kon bij 12 patiënten (31%) mede op basis van de metingen een causaal agens worden geïdentificeerd. Anderzijds laat de linker kolom zien dat er bij 15 patiënten geen aanknopingspunten waren voor blootstellingsbronnen. Slechts bij 1 casus (6%) gaven de blootstellingsmetingen toch een aanwijzing voor een oorzakelijk agens. Vanuit oogpunt van kosten en efficiency is de vraag of metingen noodzakelijk zijn als uit visuele waarneming blijkt dat er geen aanknopingspunten zijn voor een bron.

Het door ons uitgevoerde blootstellingsonderzoek en gevolgde systematiek voor het identificeren van afwijkende schimmels in het binnenmilieu is ook door andere onderzoekers toegepast en beschreven in een richtlijn voor het interpreteren van de resultaten van luchtmonsters (Reboux et al., 2019). Het betreft een Franse studie naar het binnenklimaat van woningen bij meer dan 1000 astma-patiënten waarbij hogere schimmelconcentraties werden gevonden in de woningen van allergische personen ten opzichte van niet-allergische personen, met een sterke correlatie voor de schimmels *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium* soorten en *Alternaria alternata*.

In ons onderzoek leken vrijwel alle onderzochte woningen op het eerste gezicht verzorgd en netjes, zonder direct aanwijsbare blootstellingsbronnen. De zoektocht naar het identificeren van potentiële oorzaken in combinatie met het tijdsbeloop was soms lastig. Bij de inventarisatie was het belangrijk om breed in te steken en inzicht te krijgen in de aard, mate en duur van de verschillende blootstellingsbronnen. Hierdoor ontstond op hoofdlijnen een beeld van de woon-, en werksituatie. Er werd geen bouwinspectie uitgevoerd waardoor het mogelijk is dat verborgen gebreken en daarmee potentiële bronnen gemist zijn. Fouten in het ontwerp tijdens de bouw of renovatie van een woning waren mogelijk niet altijd zichtbaar, maar konden een sluimerend bestaan leiden om zich pas later te openbaren als (verborgen) vochtplekken met schimmelgroei.

Dit roept de vraag op of de onderzochte woningen wel een goede afspiegeling vormden van de woonsituatie in Nederland. Patiënten die wonen in woningen met een slechte bouwkundige staat (bijvoorbeeld na-oorlogse huurwoningen) waarbij een verstoord binnenklimaat vaak inherent is, waren geen onderdeel van de onderzoekspopulatie. Mogelijk speelt de lagere sociaal-economische klasse in combinatie met toegankelijkheid van medische zorg in expertise centra hierin een rol. Dit zou kunnen betekenen dat de groep patiënten met een EAA en een relatie met relevante blootstelling in de woonsituatie veel groter is en deze vooralsnog onvoldoende in beeld is.

Diagnostiek gericht op het identificeren van het causale agens is geen onderdeel van de basiszorg en wordt door de zorgverzekeraar niet vergoed. Juist bij EAA is het van levensbelang om de vraag te stellen wat de oorzaak is van

de ziekte en daar blootstellingsonderzoek naar te doen. Onderzoek naar oorzaak van (beroeps)ziekten is geen onderdeel van het zorgstelsel in Nederland en kan bij patiënten leiden tot een toename in de ernst van de ziekte en ook een toename in de ziektekosten.

Het vermijden van blootstelling is de enige rationele therapie bij EAA met grote impact op de prognose/overleving. Zonder interventie kan alleen medicatie progressie van de aandoening en longfibrose voorkomen of beperken. Als medicatie onvoldoende effectief is kan longtransplantatie een uitweg bieden. Soms kan met relatief eenvoudige oplossingen (verhelpen van een lekkage of verwijderen van donzen beddengoed) de blootstelling worden beëindigd. Andere oplossingen vragen meer aandacht, tijd en geld.

In een woning werd een relatie gevonden tussen EAA en de blootstelling aan *Aspergillus proliferans* in het zeegrastapijt (aanwezig op de gehele bovenverdieping van de woning en zomerhuis). Het zeegrastapijt werd uit de woning verwijderd (de bron) en de woning werd gegast met een biocide om reeds verspreide schimmels in de woning af te doden. Dit was een aanzienlijke kostenpost voor de patiënt. Noch de zorgverzekeraar noch de gemeente (Wet maatschappelijke ondersteuning: Wmo) waren bereid deze kosten te betalen. Uiteindelijk heeft de inboedelverzekering van de patiënt een gedeelte vergoed. Na het gassen van de woning met waterstofperoxide werd na 6 weken een nameting uitgevoerd waarbij het aantal schimmels en de samenstelling in de woning vergelijkbaar was met de buitenlucht. *Aspergillus proliferans* werd niet meer aangetroffen. Ook de klachten van patiënt waren na interventie afgenomen en het eindresultaat was dat de patiënt in de eigen woning kon blijven wonen.

## Conclusie

De zoektocht naar causale agentia voor patiënten met EAA is complex en een uitdaging voor de gezondheidszorg in Nederland. Vaak spelen meerdere factoren een rol bij het ontstaan van een EAA. Deze pilot, mede mogelijk gemaakt door subsidie van ZonMw, laat zien dat gerichte aandacht voor blootstelling in de woon-, en leefomgeving belangrijke toegevoegde waarde heeft bij de opsporing hiervan en mogelijkheden geeft tot eliminatie. Bij een agrarisch-, of compostbedrijf is forse blootstelling aan schimmels evident, in tegenstelling tot de relatief goede staat van de onderzochte woningen waarbij blootstelling aan schimmels minder aannemelijk, maar wel aanwezig was. Het is belangrijk om het onderzoek systematisch uit te voeren waarbij klinische aanwijzingen en blootstellingsgegevens steeds in samenhang met elkaar moeten worden beoordeeld. Hoewel blootstellingsonderzoek geen onderdeel is van de reguliere gezondheidszorg, kan dat een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek en behandeling van EAA en een gunstige invloed hebben op de prognose. Door blootstellingsonderzoek uitgevoerd door een arbeidshygiënist kon in ongeveer 1 op de 4 onderzochte casus het causale agens worden geïdentificeerd. Vroege opsporing en controle van

de blootstelling is de sleutel tot voorkomen van progressie van deze potentieel dodelijke ziekte. Dit pleit voor meer inzet van de arbeidshygiënist in de reguliere gezondheidszorg. Verfijning van het blootstellingsonderzoek naar schimmels in het binnenmilieu, evenals specifieke serologische diagnostiek kan de opbrengst in de toekomst nog verhogen.

## Literatuur

- Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK. (2013) Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*; 144 (5): 1644-1651.
- Kongsupon N, Walters GI, Sadhra SS. (2021) Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium. *Occup. Med. (Lond)*;71 (6-7):255-259.
- NVvA & VLA. (2018) Vuistregels voor blootstelling aan levensvatbare micro-organismen in kantoren en soortgelijke werkruimten. Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA) - Contactgroep Biologische Factoren & de Vereniging Leveranciers van Luchttechnische Apparaten (VLA) - Kring Binnenmilieu Advies (KBA). Beschikbaar via: <https://www.arbeidshygiene.nl/uploads/files/insite/vuistregels-micro-org-nvva-vla.pdf>.
- Petnak T, Moua T. (2020) Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *ERJ Open Res.*; 6 (3): 00230-2020.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Meyers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin J-C, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johannson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC. (2020). Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 202 (3): e36-e69. Erratum in: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 150-151.
- Reboux G, Rocchi S, Laboissière A, Ammari H, Bochaton M, Gardin G, Rame J-M, Millon L. (2019) Survey of 1012 moldy dwellings by culture fungal analysis: Threshold proposal for asthmatic patient management. *Indoor Air*; 29 (1): 5-16.
- Samson R, Houbraken J, Thrane U, Frisvad J, Andersen B. (2010) Food en Indoor Fungi. Utrecht: CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre.
- Selman M, Pardo A, King TE Jr. (2012) Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*;186 (4): 314-324.