



Aan College ter: Besluit	d.d. 26 juni 2019
Eerder behandeld: in MT	d.d. 18 juni 2019
Notitie-opsteller: art. 10.2.e pers. geg.	Publiceren in Kennisportaal:
Bijlagen: 4 1. RIVM rapport 'New insight in the development of azole-resistance in <i>Aspergillus fumigatus</i> ' (bijlage) 2. Intern verslag KAVB-Ctgb (in dit document) 3. Appreciatie RIVM rapport door Ctgb (in dit document) 4. Kamerbrief Minister Schouten (bijlage)	Ja, notitie en bijlage(n)
Akkoord Secretaris:	Consultatie: Ja/Nee.

C326.I.10 Notitie Azolen/ Appreciatie RIVM rapport "New insight in the development of azole-resistance in *Aspergillus fumigatus*" en keuze tot ingrijpen door College

Inleiding

Op 18 april heeft het RIVM het rapport "New insight in the development of azole-resistance in *Aspergillus fumigatus*" (bijlage 1) opgeleverd aan LNV. In dit rapport worden de resultaten van het vervolgonderzoek op het 'hotspot' onderzoek¹ beschreven. Het rapport bestaat uit twee delen; een longitudinale studie in bloembollenaafval en experimentele studies in het lab aan een model waarin de ontwikkeling van azolenresistentie gevolgd kan worden in bloembollenaafval. Hoewel er meerdere hotspots zijn geïdentificeerd in het eerste rapport ('groencompost' en 'houtsnippen'), heeft men vanwege de consistent hoge aantallen resistente *Aspergillus fumigatus* in het bloembollenaafval bewust gekozen om deze hotspot nader te bestuderen. De focus van deze notitie ligt daarom ook op het bloembollenaafval. Het rapport is op 17 juni aan de Tweede Kamer aangeboden, de brief van Minister Schouten is opgenomen als bijlage 4.

In deze notitie vindt u een samenvatting van de appreciatie van het RIVM-rapport door het Ctgb (zie voor de volledige appreciatie bijlage 3), een samenvatting van het gesprek met de KAVB (zie voor een volledig gespreksverslag bijlage 2), een analyse of de (nieuwe) informatie mbt azolenresistentie aanleiding geeft tot ingrijpen in de betreffende toelatingen, de opties voor ingrijpen en bijbehorend tijdschema en informatie over welke stoffen deze notitie betreft. Tot slot een beschrijving van de stappen die binnen de EU zijn gezet mbt azolenresistentie.

Algemene appreciatie (samenvatting) en aanbevelingen RIVM

Het is een goed opgezet en uitgevoerd onderzoek. Dit rapport bevat informatie over de hotspot 'bloembollenaafval' en bevestigt de eerdere resultaten gevonden voor deze hotspot in het eerste rapport¹. Bloembollenaafval blijkt een zeer goede voedingsbodem te zijn voor deze schimmel: in de longitudinale studie lag het percentage resistente *Aspergillus fumigatus* rond de 50% en het resistentiemechanisme van deze isolaten kwam overeen met patiëntisolaten.

Het RIVM doet de volgende aanbevelingen:

¹ Azole-resistance selection in *Aspergillus fumigatus* Final Report CLM, WUR, RadboudUMC
https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2017Z16992&did=2017D35356

- Voorkomen van langdurige en ongecontroleerde opslag van plantaafval in de bollenteelt
- Onderzoek naar methoden waarmee bloembollenaafval kan worden behandeld en die de groei van de schimmel vertragen
- Onderzoek naar overige hotspots: 1) onderzoek naar belangrijke condities voor de bekende hotspots houtafval en groenaafval die de groei van de schimmel vertragen en 2) met de huidige kennis zoeken naar nog niet geïdentificeerde hotspots
- Onderzoek naar de verspreidingsdynamiek van resistente sporen door ontwikkeling methodiek om luchtmonsters te analyseren

Door de beide rapporten hebben we een beeld van hotspots voor Nederland en in het bijzonder voor het bloembollenaafval. Er kan niet worden uitgesloten dat er niet nog meer hotspots zijn. In hoeverre de verschillende geïdentificeerde hotspots bijdragen aan transmissie naar en blootstelling van uiteindelijke patiënten is niet onderzocht. Opties voor interventie zijn ook (nog) niet onderzocht in beide RIVM-rapporten, maar zal vermoedelijk in een vervolgonderzoek plaatsvinden.

Voor een meer uitgebreide appreciatie: zie bijlage 3.

Analyse: geeft de (nieuwe) informatie aanleiding tot ingrijpen door het College?

Ja, de informatie geeft aanleiding tot ingrijpen van het College op basis van nieuwe informatie en het voorzorgsprincipe. De juridische context is al eerder geschetst in C322.I.05a en wordt hieronder nogmaals beschreven.

Vanuit zowel de gewasbeschermingsverordening als de biocidenverordening hebben toelatinghouders de verplichting om nieuwe informatie over mogelijke onverwachte of nadelige / schadelijke of onaanvaardbare effecten van toegelaten middelen te melden bij het Ctgb (art. 56 Vo 1107/2009 en art. 47 Vo 528/2012). De casus (kruis)resistentie in *Aspergillus fumigatus* in bloembollenaafval moet worden gezien als nieuwe informatie voor toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen en biociden op basis van DMI-fungiciden (DeMethylation Inhibitors, FRAC lijst G1) die is 'gemeld' via derden (RadboudUMC, WUR, CLM, RIVM). De informatie wordt bevestigd door meerdere gepubliceerde onderzoeken.

Uit de nieuwe informatie blijkt dat niet langer wordt voldaan aan de eisen voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen of goedkeuringscriteria van de stof en dus kan het College ingrijpen op basis van artikel 44 Vo 1107/2009 en artikel 48 Vo 528/2012.

Zoals eerder aangegeven richt deze notitie zich op handelingsopties voor het tegengaan van de verspreiding van resistente *Aspergillus* uit bloembollenaafval, dus op het gebruik van azolen als gewasbeschermingstoepassing. Voor de beide overige geïdentificeerde hotspots (houtsnippen (azolen als biocidtoepassing) en groenaafval (een gewasbeschermingstoepassing)) staat de verwerking van het afval immers ver af van de toepassing van de middelen, waardoor een restrictie op het etiket geen effectieve maatregel is.

Het criterium voor ingrijpen in deze casus komt voort uit het goedkeuringscriterium in art. 4 van Vo 1107/2009: het middel heeft *'geen onmiddellijk of uitgesteld schadelijk effect op de gezondheid van de mens, met inbegrip van kwetsbare groepen, of op die van dieren, rechtstreeks of via drinkwater (met inachtneming van stoffen die voortkomen uit waterbehandeling), levensmiddelen, diervoeder of lucht, noch gevolgen op de werkplek of andere indirecte effecten, rekening houdend met bekende cumulatieve en synergistische effecten waar er door de Autoriteit aanvaarde wetenschappelijke methoden om dergelijke effecten te evalueren beschikbaar zijn, noch op grondwater'*.

Er is een sterk vermoeden dat de gezondheid van kwetsbare groepen in het geding is als gevolg van de verspreiding van de resistente sporen van *Aspergillus fumigatus* vanuit het milieu, vermoedelijk via lucht, naar de patiënt. Er is géén onderzoek gedaan dat deze transmissieroutes en blootstelling van patiënten bevestigt. Wel bevestigt het tweede onderzoeksrapport nogmaals dat er in het bloembollenaafval én in de patiënt genetisch dezelfde resistentie gevonden wordt.

Dit betekent wel dat er enige onzekerheid blijft over de transmissieroutes van hotspots naar de patiënt en de risico's van blootstelling aan de geïdentificeerde hotspots. Dit betekent ook dat indien het College wil ingrijpen, dit op basis van het voorzorgsbeginsel (art. 1 Vo 1107/2009) zal moeten gebeuren. De voorgestelde maatregelen zullen proportioneel en effectief moeten zijn. Wanneer het College ingrijpt op basis van art. 44 Vo 1107/2009, vanwege het in het gedrang komen van de goedkeuringscriteria in art. 4 Vo 1107/2009, zal het College ook moeten overwegen of de Commissie gevraagd zal worden om de goedkeuringsvoorwaarden van de betreffende werkzame stoffen opnieuw te bekijken (art. 21 Vo 1107/2009).

Opties ingrijpen bloembollenafval door College

Het RIVM rapport adviseert om (langdurige en ongecontroleerde) opslag van plantenafval in de bollenteelt te voorkomen. Hoe lang langdurig is, is niet gedefinieerd en is, zo ver wij begrijpen, niet af te leiden uit de huidige onderzoeksresultaten. Dit zou betekenen dat bloembollenafval met grote regelmaat (wekelijks?) zou moeten worden opgehaald door professionele afvalverwerkers of mogelijk composteerders en dat dit afval zo snel mogelijk moet worden verwerkt. Dit zou opgenomen kunnen worden op het WG van azolenmiddelen, maar zou ook gevat kunnen worden in algemene regelgeving mbt afval (Omgevingswet, I&W). Er zal nagedacht moeten worden over de frequentie van ophalen, de wijze van tijdelijke opslag totdat het afval wordt opgehaald bij de teler, het vervoer van het afval en de verwerkingssnelheid van het afval door de verwerker. Deze expertise is niet aanwezig bij het Ctgb en het Ctgb zal in gesprek moeten gaan met aanvragers, I&W, LNV, KAVB en professionele afvalverwerkers/composteerders om te onderzoeken welke maatregelen proportioneel en effectief zijn.

Er zijn aanwijzingen dat andere methoden van verwerking van het bloembollenafval, i.c. een effectievere compostering, mogelijk leidt tot minder groei van *Aspergillus fumigatus*. De Koninklijke Algemeene Vereniging voor Bloembollencultuur (KAVB) heeft in een informeel gesprek met het Ctgb aangegeven samen met alle projectpartners van het hotspotonderzoek een aanvraag te willen doen voor toetsen van dergelijke methoden op praktijkschaal. Dit betreft een voorstel voor publiek-private samenwerking (PPS project; zie ook gespreksverslag met KAVB in bijlage 2). Deze methoden zouden op termijn een goed alternatief kunnen vormen voor de huidige praktijk waarin het bloembollenafval vaak lang zonder enige verwerking op het terrein van de teler wordt opgeslagen.

Op de effectiviteit van een mogelijk azolenverbod binnen de landbouw wordt kort ingegaan in het rapport. Een verbod op het gebruik van azolen wordt niet gezien als een oplossing op de korte termijn voor de resistentieproblematiek, omdat ook hele lage azolenconcentraties, die gedurende enige tijd nog in het milieu aanwezig zullen zijn, resistentieontwikkeling veroorzaken (p.11), zie ook de Ctgb-appreciatie (bijlage 3). Bovendien lijkt deze maatregel door de wereldwijde verspreiding van resistente *Aspergillus* en het overige gebruik van azolen (o.a. (dier) geneesmiddelen) niet zinvol.

Overige hotspots

Voor overige sectoren waarin plantenafval kan leiden tot een hotspot van resistente *Aspergillus fumigatus* geeft het RIVM-rapport aan dat de situatie nog niet voldoende is onderzocht. Zoals eerder aangegeven is er voor de algeïdentificeerde hotspots groenafval en houtsnippers voor het Ctgb geen mogelijkheid om maatregelen op te nemen via het WG, aangezien de afvalverwerking hier niet plaatsvindt door de gebruiker van de azolen.

Stoffen die potentieel kruisresistentie kunnen veroorzaken met medische triazolen

In notitie C322.I.05a gaven we aan dat het nog niet helemaal zeker was welke stoffen potentieel kruisresistentie kunnen veroorzaken met medische triazolen. Op 17-4-2019 hebben we, op advies van het RIVM, een gesprek gehad met een medewerker van het laboratorium voor erfelijkheidsleer van de WUR. Deze onderzoeker heeft bevestigd dat er kruisresistentie mogelijk is met de hele groep DMI's (FRAC lijst groep G1). Dit betreft dus niet alleen triazolen, maar ook andere azolen waaronder

imidazolen (bijvoorbeeld prochloraz). Toegelaten middelen die worden gebruikt in de bloembollenteelt bevatten de stoffen tebuconazool, prothioconazool en/of prochloraz.

Azolenresistentie en de EU

Azolenresistentie is een wereldwijd probleem. Aanpak van het probleem op langere termijn zou dus niet alleen in Nederland, maar op zijn minst in de gehele EU moeten plaatsvinden. Het animo bij andere lidstaten om in te grijpen lijkt echter niet erg groot. Zij herkennen het probleem mogelijk niet (relatief weinig casussen of geen surveillance) of vinden het minder urgent tov antibioticaresistentie bij bacteriële infecties. Denemarken is de enige lidstaat die naast Nederland wel het probleem herkent en op 15-2-2018 vragen heeft rondgestuurd naar alle lidstaten o.a. over lopend onderzoek naar azolenresistentie, de link met het gebruik van azolen in de landbouw en een verzoek om deze resistentieproblematiek mee te nemen bij de herbeoordeling van de triazolen. Alleen Nederland heeft gereageerd op deze vragen.

Vervolgstappen (uit C322.I.05a aangepast)

Maart April 2019	Overleg tussen het Ctgb en de gebruikers van de middelen via hun teeltorganisatie (KAVB), onder andere over eventuele maatregelen n.a.v. voorgenomen pilots KAVB
April Juni 2019	Zodra het Ctgb de definitieve versie van het tweede onderzoeksrapport heeft ontvangen (verwacht maart juni 2019) zal er een appreciatie worden gemaakt. Er wordt daarin ingegaan op of deze nieuwe informatie aanleiding geeft te veronderstellen dat de huidige toelating niet meer beschermend genoeg is. Wordt er nog voldaan aan de eisen voor de toelating van fungiciden in de bloembollenteelt? Duidelijkheid krijgen over welke middelen binnen de bloembollenteelt het precies betreft. Departementen worden geïnformeerd.
Mei Juni Juli – augustus 2019	Indien er aanleiding is te veronderstellen dat de huidige toelating niet meer beschermend genoeg is, zullen de toelatinghouders en andere betrokkenen worden geïnformeerd over de zienswijze van het College: welke maatregelen stellen zij voor?
Juli September 2019	Terugkoppeling informatie KAVB en toelatinghouders aan College, besluitvorming College óf er wordt ingegrepen en op welke manier
Augustus/September Oktober/november 2019	Indien het nodig is om de toelating aan te passen verzoek aan toelatinghouders om wijziging in te dienen of art. 44 procedure starten

Besluit

1. Het secretariaat adviseert het College vast te stellen dat uit de nieuwe informatie blijkt dat niet langer wordt voldaan aan de eisen voor toelating van de betreffende azolen als gewasbeschermingsmiddel en dat het College zal ingrijpen op basis van artikel 44 Vo 1107/2009 en het voorzorgsbeginsel.

2. Voorts besluit het College om:

a) direct actie te ondernemen en op zo kort mogelijke termijn te komen tot een proportionele en effectieve maatregel om ontwikkeling en verspreiding van resistentie te voorkomen, in overeenstemming met de aanbeveling van het RIVM-onderzoeksrapport en met de Kamerbrief. Daartoe zal met alle betrokken partijen eerst een bestuurlijk overleg worden georganiseerd om de opties voor effectief ingrijpen en ieders verantwoordelijkheid daarbij te bespreken. Bij voorkeur nemen sector en toelatinghouder hier hun eigen verantwoordelijkheid, zonodig neemt het College een maatregel via aanpassing van het WG.

b) te constateren dat er vervolgonderzoek nodig is om op termijn meer toegesneden maatregelen te kunnen nemen cq. op te leggen. Zodra hiervan resultaten bekend zijn zal het Ctgb, voor zover binnen eigen taaken verantwoordelijkheid, bezien of vervolgmaatregelen noodzakelijk zijn.

c) voorzover nu te overzien is, zijn daarmee de handelingsopties voor het Ctgb uitgeput. Andere bronnen van resistentie zijn diffuser en liggen slechts deels op het terrein van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (diergeneesmiddelen, geneesmiddelen en mogelijk cosmetica). Het College besluit de drie betrokken ministers (LNV, I&W en VWS) te adviseren om, een integrale aanpak op te stellen. Hierbij dienen de overige hotspots en bronnen van resistente *Aspergillus* integraal en in samenhang met elkaar in beeld gebracht te worden, en resistentiemanagement in de (dier-) geneeskunde uitgewerkt te worden. Ook de handelingsopties (zoals het inzetten van een generieke maatregel via de Omgevingswet) dienen in dit vervolgonderzoek een plek te krijgen. Aangezien de urgentie nog te weinig wordt gezien bij andere lidstaten, zullen we via de verschillende departementen ook EU breed aandacht vragen. Deze aanbeveling vraagt om de ontwikkeling van een integraal plan van aanpak waarmee op langere termijn een integrale, structurele oplossing voor de problematiek gevonden kan worden.

3. Het College besluit voorts om de minister te adviseren de Commissie te vragen om de goedkeuringsvoorwaarden van de betreffende werkzame stoffen opnieuw te bekijken (art. 21 Vo 1107/2009).

Bijlage 1

RIVM rapport zoals opgeleverd aan LNV(zie apart bestand)

Bijlage 2

Intern verslag overleg KAVB-Ctgb

Ede, 2-4-2019

Azolenresistentie bij *Aspergillus fumigatus* in de bloembollensector

Aanwezig: art. 10.2.e pers. geg. (adjunct directeur KAVB), art. 10.2.e pers. geg. (beleidsmedewerker KAVB Bodem en Water (waaronder reststromen)), art. 10.2.e pers. geg.

- KAVB is sinds 2014 betrokken bij problematiek azolenresistentie
- Eerste deel van het onderzoek werd gepubliceerd in 2017 en sindsdien is duidelijk dat bloembollenaafval een hotspot is. De sector vind het een hele ongewenste situatie en wil zijn verantwoordelijkheid nemen.
- KAVB is niet op de hoogte van de inhoud van het vervolgrapport, Ctgb wel.
- Voor zowel KAVB en Ctgb is de resistentie van een niet-doelorganisme in de afvalfase die problemen kan veroorzaken bij kwetsbare groepen een heel atypisch en ingewikkeld probleem met veel onzekerheden.

Azolengebruik:

- Er worden twee (tri)azolen gebruikt: tebuconazool en prothioconazool²
- Er worden relatief weinig middelen op basis van azolen gebruikt in de bloembollenteelt, maar de azolen zijn wel belangrijk voor resistentiemanagement (bij doelorganismen)
- Azolen worden gebruikt voor zowel boldompeling als toepassingen op het veld
- In het eerste deel van het onderzoek werden residuen gevonden van een aantal azolen die onbekend zijn in de bloembollenteelt. Dit bleek achteraf allemaal dusdanig laag te zijn, dat verder niet is gezocht naar hoe deze in het bloembollenaafval is terecht gekomen, mogelijk via stro, naburige teelten.

Bloembollenaafval/compostering:

- Bloembollenteelt heeft veel plantaardig afval. Afhankelijk van de teelt kan dit bestaan uit pellen, niet-verkochte bloembollen, groen en bloem (van het koppen) of de bol (als het om de bloem zelf gaat)
- Er is met name veel afval in de periodes juli-augustus en december-maart
- 90-95% van de telers voert het afval af naar afvalverwerkers/composteerbedrijven. De telers verzamelen dit afval op het erf in de openlucht, soms overdekt of in container tot het wordt opgehaald. Hoe lang het afval er ligt is heel variabel: van weken tot maanden. Dit afval is een van de hotspots en wordt vaak abusievelijk aangeduid met 'compost'.
- De overige telers (met name in de kop van Noord-Holland) composteren zelf, het gaat om enkele 10-tallen bedrijven. Ook bij zelf composteren ligt het afval een tijd op het erf te wachten totdat de composthoop wordt opgezet (vaak in het voorjaar). Ook dit afval kan een hotspot voor resistente *Aspergillus fumigatus* zijn. Bij het opzetten van de composthoop op eigen bedrijf wordt oa stro bijgemengd. Tijdens het composteringsproces bereikt de composthoop een hoge

² Mogelijk is er nog een derde azool, nl prochloraz. Prochloraz is geen triazool, maar een imidazool en wordt door de FRAC ingedeeld bij de demethylase inhibitor fungiciden en heeft daarmee een zelfde werkingsmechanisme als tebuconazool en prothioconazool. We vragen de WUR om advies in hoeverre er kruisresistentie is tussen de overige DMI fungiciden en medische triazolen.

temperatuur (+60 graden) en wordt er regelmatig gefreesd zodat al het afval in de hete kern van de composthoop terecht komt. KAVB heeft begrepen van de onderzoekers dat dit juist geen gunstige omstandigheden zijn voor *Aspergillus fumigatus* en dat dus de daadwerkelijke composthoop geen hotspot is en de uiteindelijke compost ook niet.

Regelgeving en handhaving:

- Er is regelgeving over opslaan van groenafval/compostering op eigen bedrijf (activiteitenbesluit milieubeheer)
- In deze regelgeving worden er beperkingen gesteld aan de grootte van de hoop, geur, uitspoeling, afstand tot de burens, maar staat er niets over hoe lang het afval op het erf mag liggen. De regelgeving is met name gericht op bescherming van oppervlaktewater en voorkomen van geuroverlast.
- Handhaving gebeurt door de regionale uitvoeringsorganisatie.

Hoe verder?

- KAVB wil graag actie ondernemen, de urgentie wordt ook vanuit de ondernemers gevoeld. Alleen is onduidelijk wat de beste aanpak is.
- Ctgb geeft aan dat bij deze hotspot er wel via het WG restricties zouden kunnen worden opgelegd door het College, aangezien degene die afval ophoopt ook degene is die azolen gebruikt. Voor de andere hotspots kan dit niet, daar zit de afvalfase veel verder in de keten.
- KAVB benadrukt dat dit een ketenprobleem is, niet alleen de teler, maar ook professionele composteringsbedrijven/afvalverwerking en aanvoer van andere materialen (bijv. stro, vaak afkomstig uit Frankrijk) speelt een rol. Dit maakt het erg complex.
- Hogere frequentie van afvoer van het met azolenbehandelde plantenmateriaal vanaf het bedrijf kan mogelijk wel, maar onduidelijk is hoe snel het dan afgevoerd moet worden (verschil zomer/winter). Ook bij hogere frequentie van afvoer vanaf het bedrijf, zal het nog steeds elders op een hoop liggen, bijv. bij de composteerder, fermenteerder, afvalverbranding, want overal wordt gemengd en dus kan het langere tijd ergens op een hoop liggen. Het probleem wordt dan alleen verplaatst, maar is niet weg. Transport naar afvalverwerker vindt soms dwars door NL plaats. Onduidelijk of dit transport in open of gesloten bakken plaatsvindt.
- KAVB heeft samen met alle projectpartners van het onderzoek een plan van aanpak geschreven voor toetsen op praktijkschaal, maar is nog niet gestart. Het betreft een publiek, private samenwerking (PPS project), wordt momenteel geschreven en 15 mei ingediend. De vraag is of het College zo lang wil wachten op de uitkomsten van een volgend onderzoek.
- art. 11.1 pers beleidsopv ihkv intern beraad
[Redacted text]
- Publicatie rapport is nog onduidelijk, KAVB had gehoord dat dit er niet voor half april zal zijn.
- KAVB staat open voor vragen van Ctgb en eventuele vervolgesprekken.

Bijlage 3

Appreciatie RIVM rapport “New insight in the development of azole-resistance in *Aspergillus fumigatus*” door Ctgb

Achtergrondinformatie

Aspergillus fumigatus is een algemeen voorkomende saprotrofische schimmel. De schimmel komt in het milieu voor in de grond en op andere plaatsen waar afbraak van organisch materiaal plaatsvindt zoals composthopen. De schimmel kan aspergillose, een infectie van de long, veroorzaken bij mensen met een verzwakt immuunsysteem. Aspergillose wordt behandeld met medische triazolen.

Daarnaast worden triazolen ook gebruikt als diergeneesmiddel en mogelijk in cosmetica. Wat betreft hun structuur en werkingsmechanisme zijn deze triazolen vergelijkbaar met de triazolen die worden gebruikt als werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen of biociden.

Aspergillose is steeds vaker moeilijk te behandelen doordat de schimmel resistentie vertoont tegen medische triazolen. Uit onderzoek naar de genetische oorzaak van de resistentie blijkt dat het type resistentie overeenkomt met resistentie zoals deze wordt gevonden in het milieu. Er is een zeer sterk vermoeden dat een belangrijke infectiebron voor triazolenresistente *Aspergillus fumigatus* buiten het ziekenhuis ligt.

In het eerste onderzoeksrapport dat in 2015-2017 op verzoek van het ministerie van VWS naar deze materie is uitgevoerd, is men op zoek gegaan naar mogelijke ‘hotspots’ voor resistente *Aspergillus fumigatus* in het milieu. Hotspots werden in dit rapport gedefinieerd als locaties waar *Aspergillus* kan groeien en zijn volledige levenscyclus kan doormaken in de aanwezigheid van azolen uit gewasbeschermingsmiddelen en biociden. Er werden tien potentiële hotspots onderzocht en uiteindelijk drie hotspots geïdentificeerd: ophopingen van bloembollenafval (gewasbeschermingsmiddelen), houtcompost (voornamelijk biociden) en groencompost (voornamelijk gewasbeschermingsmiddelen). Met name bij de bloembollen bleken zich grote hoeveelheden azolenresistente *Aspergillus fumigatus* te vormen.

In dit vervolgonderzoek door WUR, RadboudUMC en gecoördineerd door RIVM en beschreven in het rapport “New insight in the development of azole-resistance in *Aspergillus fumigatus*”, is daarom gekozen om het onderzoek te richten op het bloembollenafval (longitudinale studie) en op het maken van een laboratoriummodel waarin de resistentieontwikkeling in bloembollenafval op kleine schaal kan worden nagebootst en onderzocht.

Conclusies in dit rapport

In het rapport worden een aantal conclusies getrokken:

- Longitudinale studie op bloembollenafvalhopen:
 - De studie levert aanvullend bewijs dat bloembollenafval een hotspot is voor resistente *Aspergillus fumigatus*
 - Lage concentraties azolen komen het hele jaar door voor in het bloembollenafval
 - Het percentage resistente aspergillus ligt het hele jaar rond de 50%
 - Ook in deze studie komt het resistentiemechanisme tussen de gevonden isolaten en patiëntisolaten overeen
- Experimentele labstudie:
 - Op bloembollenafval werd uitzonderlijk hoge sporulatie van *Aspergillus* aangetoond, het is een zeer goede voedingsbodem
 - Een lage azolenconcentratie is voldoende om resistentie te veroorzaken, inclusief kruisresistentie met medische azolen
 - Verstoring van afvalhopen vermindert de resistentieontwikkeling niet
 - Niet-resistente stammen hebben geen fitness voordeel en verdringen de resistente stammen niet onafhankelijk van de aanwezigheid van azolen (dit onderzoek had wat problemen, zie de discussie verderop in deze samenvatting).

De volgende aanbevelingen worden in het rapport gedaan:

1-waste removal (verwijdering van bloembollenafval); opslag van bollenafval zonder toezicht en voor de lange termijn moet voorkomen worden, afval moet zo snel mogelijk door professionele composteerders verwerkt worden.

2-waste treatment: behandeling van het composteringsproces kan grote invloed hebben op de groei van *Aspergillus*. Het wordt aanbevolen om de verschillende verwerkingsmethoden te bestuderen, om een manier te vinden om de hoeveelheid *Aspergillus* terug te dringen.

3-Andere hotspots: er wordt aangeraden om onderzoek te doen naar de andere twee bekende hotspots (wood chippings and green-waste composting)

4-Understanding transmission dynamics. Er is onvoldoende bekend over hoe resistente sporen van een hotspot in een patient belanden. Verder onderzoek op dit vlak wordt aanbevolen.

Niet vermelde aanbevelingen

Voor ingegaan wordt op de aanbevelingen die hierboven vermeld zijn is het misschien van nog meer belang om te kijken naar de opties die niet uit het onderzoek naar voren komen.

Het ingrijpen op de toelating of terugtrekking van toepassingen wordt niet in de aanbevelingen genoemd. De reden is eerder in het document te vinden. Op pagina 11 staat: *The findings in this study indicate that reducing the use of azoles in agriculture offers no short term solution to the problem of azole resistance since even very low azole concentrations are sufficient to maintain azole resistance.*

Voordat een dergelijk advies overgenomen wordt is het wel belangrijk verder in te gaan op de redenatie en bewijslast die hieraan ten grondslag heeft gelegen. In het onderzoek is gekeken bij welke concentraties azolen er resistentie tegen *Aspergillus* ontstond, dat bleek al bij de lage "achtergrondconcentraties" te zijn.

Ook is gekeken of resistente stammen een fitness nadeel hadden, wanneer resistente en niet resistente *Aspergillus* stammen samen groeiden, zonder azolen toe te voegen zouden de niet resistente stammen een voordeel kunnen hebben en de resistente er uit moeten concurreren. Dat was niet het geval. Over dit onderwerp heeft een nader overleg plaatsgevonden met de WUR omdat er wat problemen waren met de proefopzet van dit deel van het onderzoek (er zat een aan azolen gerelateerde stof in de negatieve controle zat).

Daarbij bleek dat ook in andere studies overtuigend aangetoond is dat azoolresistente *Aspergillus* stammen geen fitness nadeel hebben, onder andere in een studie in [the lancet](#). Als azolen van de markt gehaald zouden worden zullen de resistente stammen dus niet verdwijnen. Op basis van de twee bovenstaande gegevens concludeert het rapport dus dat verlagen van azolenconcentraties geen of beperkt nut zou hebben, daarnaast speelt het probleem van azolenresistentie wereldwijd, en worden veel met azolen behandelde producten ingevoerd wat een nationale aanpak bemoeilijkt.

Aanbevelingen

Hieronder volgt per aanbeveling een korte samenvatting van de handelingsopties die hierbij horen.

Aanbeveling 1: verwijderen van bloembollenafval: Uit het onderzoek blijkt dat tijdens de compostering de hoeveelheid *Aspergillus* sterk afneemt. De compost zelf is dus niet het probleem, maar de fase daarvoor. Het probleem is dat op dit moment bloembollenafval zeer lang op een bedrijf kan liggen voordat het gecomposteerd wordt. Dit afval vormt wel een zeer goede voedingsbodem voor *Aspergillus* en aanbevolen wordt om dit afval zo snel mogelijk af te voeren.

Dit is een concrete handelingsoptie, deze wordt in de paragraaf "handelingsoptie verwijderen bloembollenafval" verder uitgewerkt (zie onder).

Aanbeveling 2: behandeling van bloembollenafval om de groei van *Aspergillus* af te remmen. Dit is voor CTGB geen concrete handelingsoptie omdat nog niet bekend is op welke manier er behandeld moet worden. De aanbeveling is om te onderzoeken welke protocollen effectief en uitvoerbaar zijn. In het huidige onderzoek is van twee methoden al geconcludeerd dat ze niet werken:

-Omwoelen/verstoren van de afvalhoop voorkomt in labproeven niet dat er resistentieontwikkeling op treedt.

-Toevoeging van niet-resistente *Aspergillus* verdrijft de resistente stammen niet in labproeven.

Aanenten van hopen met niet-resistente *Aspergillus* zal dus geen zin hebben.

Het is dus niet bekend wat *wel* werkt.

Aanbeveling 3 : Onderzoek aan andere hotspots. De huidige studie geeft geen aanknopingspunten voor het CTGB om handelend op te treden ten aanzien van de hotspots 'wood chippings' en 'green-waste composting'. Het CTGB steunt de aanbeveling om nader onderzoek te doen naar die hotspots.

Aanbeveling 4 : Onderzoek naar de transmissie van hotspot naar patient. Nader onderzoek naar de transmissie zal meer duidelijkheid geven over de manier waarop patienten blootgesteld worden aan resistente aspergilles. Informatie daarover kan helpen om risicobeperkende maatregelen effectiever te maken. Het CTGB steunt de aanbeveling om nader onderzoek te doen naar de transmissie.

Handelingsoptie verwijderen van bloembollenafval.

Op 2 april is er een overleg geweest met de KAVB om zo een beter inzicht te krijgen van de praktijksituatie m.b.t. bloembollenafval en compostering. Een verslag hiervan is te vinden in bijlage 2. KAVB wil graag actie ondernemen alleen is onduidelijk wat de beste aanpak is. Opleggen van restricties op het WG van middelen met (tri)azolen is besproken maar KAVB geeft aan dat dit niet alles afdekt omdat het een ketenprobleem is, en afgevoerd afval ook bij compostverwerkingsbedrijven terecht komt. Hogere frequentie van afvoer van afval is een mogelijkheid, maar de uitvoering is nog onduidelijk: heeft dit in de winter dezelfde urgentie als in de zomer? Waar blijft het afval en hoe lang blijft het daar liggen? Hoe vind het transport plaats, en veroorzaakt dat geen problemen?

KAVB geeft aan aan dat als duidelijk is hoe grote aantallen resistente schimmels zijn te voorkomen, ze de voorkeur geven aan aanpassing van Besluit Activiteiten Leefomgeving/Activiteiten Besluit (dus een generieke oplossing) dan maatregelen via het etiket. Via etiket zou alleen een klein stukje van de oplossing zijn, maar zoals hierboven beschreven geen daadwerkelijke oplossing voor dit probleem. Regelen via etiket zou bovendien mogelijk niet als urgentie bij de teler worden gevoeld en zou het idee van het kringloopsysteem demotiveren.

KAVB heeft samen met alle projectpartners van het onderzoek een plan van aanpak geschreven voor toetsen op praktijkschaal, maar is nog niet gestart. Het betreft een publiek, private samenwerking (PPS project), wordt momenteel geschreven en 15 mei ingediend (dit kan als invulling van aanbeveling 2 gezien worden). De vraag is of het College zo lang wil wachten op de uitkomsten van een volgend onderzoek.

Kruisresistentie

Naar aanleiding van het eerste rapport over de azolenresistentie van 2015-2017 had CTGB nog vragen over kruisresistentie. Deze zijn ook met de WUR besproken. Het goed begrijpen van de kruisresistentie is van belang om te bepalen welke stoffen en middelen allemaal betrokken zijn bij deze resistentieproblematiek. De fungicide resistance action committee (FRAC) deelt fungiciden in op resistentiemechanisme, waarbij de triazolen vallen onder FRAC groep G1. Daarbij geeft de FRAC aan dat wanneer een schimmel resistent is tegen triazolen, ook verwacht mag worden dat hij resistent is tegen andere onder groep G1 vallende fungiciden, zoals bijvoorbeeld de imidazolen imazalil en prochloraz. In het onderzoek van 2015-2017 kwam nog naar voren dat imazalil mogelijk geen kruisresistentie met (medische) triazolen zou veroorzaken, maar dat was een voorlopige conclusie. De WUR gaf nu aan dat het uitgangspunt is dat imazalil en alle onder FRAC groep G1 vallende fungiciden wel kruisresistentie veroorzaken met medische triazolen. We gaan er dus vanuit dat alle fungiciden onder de FRAC groep G1 kruisresistentie kunnen veroorzaken in *Aspergillus fumigatus*, waardoor infecties niet of moeilijk te behandelen zijn.

Bijlage 4. Kamerbrief Minister Schouten (bijlage)