

Datum: 22 mei 2013

Opsteller: 10.2.e

Vorige bespreking: -

Akkoord secretaris:

C-253.I.6 Resistentie in humane pathogene schimmels tegen fungiciden

Achtergrond

Bij patiënten met een verzwakte afweer kan de schimmel *Aspergillus fumigatus* levensbedreigende infecties veroorzaken. Deze infecties worden nu veelal behandeld met medicijnen die azolen bevatten. Ook zijn er schimmeldodende middelen (fungiciden) op basis van azolen die als gewasbeschermingsmiddel, biocide of diergeneesmiddel worden toegepast. Microbiologen van het UMC St Radboud hebben recentelijk vastgesteld dat er sinds 1998 bij de *Aspergillus* schimmel resistentie tegen azolen is ontstaan.

Over dit onderwerp is door het Ctgb een notitie geschreven voor het College (behandeld in de Collegevergadering op 28 november 2012, C-247). Conclusie in de notitie was: *Op basis van de screening van beschikbare literatuur is het Ctgb van mening dat er geen reden is tot directe aanpassing van de beoordelingsmethode of tot intrekking van de triazole middelen. Het is wel belangrijk dat dit onderwerp verder wordt onderzocht door bijvoorbeeld het RIVM, aangezien de specifieke kennis m.b.t. resistentie tegen humane medicijnen bij het Ctgb beperkt is.*

O.b.v. de notitie heeft het college de suggestie gedaan om binnen Ctgb een expert aan te wijzen die zich in dit onderwerp kan verdiepen. Vanuit het College krijgt 10.2.e dit onderwerp in portefeuille.

Actie secretariaat: follow up met RIVM; nodige acties om onderwerp te beheersen.

Huidige status

Binnen het Ctgb is een expert en een vervanger aangewezen voor dit onderwerp en er is overleg geweest met het RIVM. Hieronder wordt de historie van dit onderwerp toegelicht en de huidige stand van zaken.

Het signaal over resistentie tegen medicijnen die azolen bevatten komt van het Radboud (10.2.e). Dit is pas sinds 2008/2009 onderwerp van gesprek toen bleek dat de eerste casus van resistentie dateert uit 1998 (retrospectief vastgesteld aan de hand van de biobank met monsters). Vervolgens zijn er in de EU ook steeds meer meldingen gedaan.

I&M heeft RIVM gevraagd advies uit te brengen m.b.t. biociden en resistentie. RIVM heeft in 2012 hierover een rapport uitgebracht met een reeks aanbevelingen. Constatie was dat dit geen specifiek Nederlands probleem is, maar een EU-breed probleem. Op verzoek van Nederland heeft de ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) expert meetings georganiseerd en een rapport uitgebracht in februari 2013.

Onderwerp voor de expert meetings was: "support further investigation into the environmental origin of triazole resistance in *Aspergillus* diseases".

In Nederland is in opdracht van I&M een project gestart in 2012 (projectnaam: Onderzoek bijdragen van gebruik van biociden met azolen die schimmelresistentie kunnen veroorzaken) met als doel om inzicht te verkrijgen in hoeverre het gebruik van biociden die azolen bevatten bij kan dragen aan de waargenomen schimmelresistentie van *Aspergillus fumigatus*. Dit project sluit aan bij een aanbeveling in het RIVM rapport. Daarnaast is een NVWA advies opgesteld (oktober 2010). Hierin staat de volgende aanbeveling:

Een samenhangend onderzoekprogramma dat de benodigde kennis kan opleveren zou de volgende componenten dienen te omvatten:

- *Onderzoeken waar en in welke mate azolen in de afgelopen jaren werden toegepast in en buiten de humane gezondheidszorg.*
- *Via typering van resistente stammen van *A. fumigatus* de bron ervan achterhalen. Zo kan worden geschat bij welk deel hiervan de resistentie afkomstig is van niet-medisch gebruik, binnen of buiten Nederland.*
- *Onderzoeken in welke mate en op welke termijn, de resistentie van *A. fumigatus* afneemt als het gebruik van azolen wordt gestaakt en vervangen door alternatieve schimmeldodende middelen.*

De begeleidingsgroep van het project in opdracht van I&M bestaat uit 10.2.e (I&M), 10.2.e (RIVM), 10.2.e (RIVM), 10.2.e (VWS) en 10.2.e (Ctgb).

Als uitvoerder is Haskoning gevraagd. Het rapport wordt binnenkort verwacht.

Aanbevelingen voor het College

Het probleem van resistentie tegen fungiciden is er. Een pro-actieve houding is belangrijk. Welke vragen zijn er, hoe kan het Ctgb zijn verantwoordelijkheid nemen en wat betekent dat vervolgens voor de Nederlandse toelatingen?

Gezien de brede toepassing van azolen dient de aanpak van dit probleem geformuleerd en geaccordeerd te worden in een interdepartementaal overleg, aangevuld met relevante partijen. Dit kan bewerkstelligd worden door de huidige begeleidingsgroep van I&M, VWS, RIVM en Ctgb uit te breiden met EZ, Cbg, Cbs (Centraal Bureau Schimmelcultures) en Centrum voor Infectieziektenbestrijding (onderdeel van RIVM). Als mogelijke uitvoerder wordt CLM genoemd. RIVM kan een rol spelen bij het organiseren van een interdepartementaal overleg en het College kan dit adviseren aan EZ.

De genoemde samenwerking is uiterst belangrijk; binnen de eigen invloedssfeer blijven is niet zinvol.

Voorstel voor een Plan van Aanpak voor het interdepartementaal overleg:

- Starten met de uitkomsten van de inventarisatie die door Haskoning is gedaan in opdracht van I&M. Navraag bij I&M leert dat er in principe nog budget is voor een vervolg: "Over een evt. vervolg is geen beslissing genomen. Er is inderdaad wel geld gereserveerd, maar een exacte invulling heeft het nog niet en het kan ook dat het er niet komt. Als er concrete ideeën zijn kunnen die gemeld worden bij de begeleidingscommissie."
- Literatuuronderzoek aanvullen waar relevant (er zijn diverse recente rapporten verschenen,

bijv. van RIVM, ECDC, NVWA, met uitgebreide literatuuroverzichten).

- Betekenis voor de diverse wettelijke kaders/departementen uiteenzetten (duidelijk maken waarom dit interdepartementaal aangepakt moet worden).
- Concrete (onderzoeks-)vragen formuleren.
- Deze problematiek is niet specifiek voor Nederland en daarom is het van belang om via de IDWG de COM aan te sporen een EU-brede actie op poten te zetten.