

Datum: 28 januari 2015

Opsteller: art. 10.2.e pers. geg.

Vorige bespreking: Mei 2013,
C.253.I.6 (bijlage III)

Akkoord secretaris:

C-273.I.5 Notitie Herbeoordeling risico's van triazolen gebruik voor *Aspergillus* resistentie

Samenvatting

Biociden en gewasbeschermingsmiddelen zouden een mogelijke rol kunnen spelen in het ontstaan en instand houding van *Aspergillus* resistente stammen. Deze notitie bevat een geactualiseerd overzicht van middelen op basis van azolen die in NL zijn toegelaten als gewasbeschermingsmiddelen of biocide en toepassingsgebieden van deze middelen, en een actualisatie van de kennislacune. Uit de actualisatie van middelen waarin (tri)azolen en verwante stoffen met vergelijkbaar werkingsmechanisme voorkomen blijkt dat er nog meer middelen en gebruiken in beeld zijn gekomen die mogelijk aanleiding hebben gegeven tot de ontwikkeling van resistentie in *Aspergillus*. Onderzoek van het RIVM en UMC Radboud zal duidelijkheid moeten verschaffen welk gebruik en welke stoffen mogelijk aanleiding geven tot de resistentieontwikkeling en welke stoffen en gebruiken de resistentie in stand houden. Pas als dat duidelijk is kan gericht gekeken worden naar maatregelen. Indien duidelijk is dat de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen en/of biociden een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstaan en in standhouden van resistentie in *Aspergillus*, kan besloten worden of een beperking of herbeoordeling van middelen op basis van deze triazolen en verwante stoffen wenselijk is. Er is op dit moment geen aanleiding voor het Ctgb om het ingenomen standpunt van Mei 2013 aan te passen.

Aanleiding

Bij patiënten met een verzwakte afweer kan de schimmel *Aspergillus fumigatus* levensbedreigende infecties veroorzaken. Deze infecties worden nu veelal behandeld met schimmeldodende medicijnen die (tri)azolen bevatten. Ook zijn er schimmeldodende middelen (fungiciden) op basis van (tri)azolen die als gewasbeschermingsmiddel, biocide of diergeneesmiddel worden toegepast. Microbiologen van het UMC St Radboud hebben vastgesteld dat er sinds 1998 bij de *Aspergillus* schimmel resistentie tegen medicinaal toegepaste azolen is ontstaan. Jaarlijks overlijden in Nederland ca. 50 patiënten aan een infectie met resistentie *A. fumigatus*.

Door het kabinet zijn in februari 2014 maatregelen aangekondigd om de kennislacune ten aanzien van de relatie tussen het gebruik van (tri)azolen en het ontstaan en overleven van resistente

A. fumigatus stammen te overbruggen. In een schrijven aan de Staatssecretarissen van I&M, EZ en VWS (sept. 2013) heeft het Ctgb haar bezorgdheid geuit over het ontstaan van resistenties tegen azolen en geadviseerd om te kiezen voor een brede en ook internationale aanpak. Alvorens maatregelen te kunnen nemen die ingrijpen in de toelating en/of het gebruik van azolen binnen het veld van gewasbeschermingsmiddelen en biociden is het noodzakelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen gebruik van azolen als gewasbeschermingsmiddel of biocide en het optreden van resistentie in *A. fumigatus*.

Deze notitie geeft een verbeterd overzicht van middelen op basis van azolen die in NL zijn toegelaten als gewasbeschermingsmiddelen of biocide en toepassingsgebieden van deze middelen. Dit overzicht kan dienen als basis voor het kennislacune onderzoek van Radboud UMC en RIVM die oa. op zoek zijn naar de bron van het ontstaan en de instandhouding van de azolen-resistentie in *A. fumigatus*.

Aanpak kennislacune

Onder leiding van het RIVM is in samenwerking met Radboud UMC, CLM en WUR een concept onderzoeksagenda opgesteld om tot handelingsperspectieven te komen voor het behoud van azolen als geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met schimmelinfecties en voor een duurzaam gebruik van triazolen in de landbouw en als biocide.

Het Ctgb is betrokken bij het opstellen van de onderzoeksagenda om ervoor te waken dat het onderzoek ook zal resulteren in informatie die nodig is om het risico op het ontstaan en in stand houden van resistentie door gebruik van (tri)azolen als gewasbeschermingsmiddel en biocide te kunnen beoordelen. Tevens zou het onderzoek resultaten moeten opleveren op grond waarvan maatregelen genomen kunnen worden in geval gewasbeschermingsmiddelen of biociden aanleiding zijn voor onaamvaardbare risico's.

Aanvullend hierop heeft het kabinet aan het Ctgb en het RIVM gevraagd om een analyse van gewasbeschermingsmiddelen en biociden te starten en daarbij een risicoinschatting te maken voor het ontstaan en in stand houden van resistente schimmelstammen door het gebruik van deze middelen. Bij deze analyse zullen uiteraard ook andere onderzoekers worden betrokken, zoals die van het Radboud ziekenhuis. Op basis van de analyse zal besloten worden of een formeel herbeoordelingstraject mogelijk dan wel noodzakelijk is.

Met deze notitie geven we invulling aan deze analyse. Er is reeds een analyse van Royal Haskoning DHV uit 2013 beschikbaar. De analyse van 2013 wordt als uitgangspunt gebruikt voor de huidige analyse. Daarbij wordt de volgende focus gelegd:

1. Actualisatie van gebruik in gewasbeschermingsmiddelen en biociden
2. Actualisering van de kennislacune
3. Analyse van de geactualiseerde kennis
4. Advies aan het college

De bevindingen in deze notitie zijn in een eerste fase al voorgelegd aan het RIVM en bij Radboud UMC ter consultatie.

1. Actualisering van (tri)azolen gebruik in biocide- of gewasbeschermingsmiddelen- stand van zaken november 2014

In het rapport van Royal HaskoningDHV van 2013 wordt geconcludeerd dat er 5 triazolen zijn die worden gebruikt in biocide- en gewasbeschermingsproducten. In de onderzoeksagenda wordt er van uitgegaan dat de resistentie van *Aspergillus* is ontstaan door gebruik van één of meerdere van deze triazolen. Studies van de Radboud Universiteit hebben echter ook aangetoond dat er ook cross-resistentie mogelijk is met o.a. de nauwverwante imidazolen en andere stoffen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Er is een mogelijkheid dat het ontstaan van resistentie in *Aspergillus fumigatus* door het gebruik van één van deze stoffen veroorzaakt is. Het Ctgb heeft daarom in de inventarisatie wat breder gekeken naar alle actieve stoffen die een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben met deze vijf genoemde triazolen. Er is uitgegaan van de FRAC Code List 2014 ([http://www.frac.info/publication/anhang/2014 FRAC Code List.pdf](http://www.frac.info/publication/anhang/2014_FRAC_Code_List.pdf)). Onder groep G1 (C14-demethylase in sterol biosynthesis) staan naast 26 triazolen ook nog 5 imidazolen, 2 pyrimidines, 2 pyridines en 1 piperazine (zie bijlage I). Met name in de groep van de imidazolen zitten stoffen, met name imazalil, die veel gebruikt worden in groenten-, fruit- en siergewassen. Twee producten op basis van imazalil zijn in het verleden zelfs specifiek gebruikt ter voorkoming en bestrijding van aspergillose in pluimvee. Imazalil is al eerder onderzocht door het Radboud UMC (Snelders et al., 2012) en blijkt een hoge mate van crossresistentie hebben en hoort daarmee zeker ook in de verdachtenbank thuis.

Ten opzichte van de analyse van Royal HaskoningDHV is het aantal werkzame stoffen die aandacht verdienen voor de resistentie problematiek uitgebreid van 5 naar 10. In vrijwel alle gevallen gaat het om toepassingen tegen schimmels en in één geval als de toepassing als groeiregulator. Onderstaande tabel 1 geeft een samenvatting van de middelen op basis van azolen. Een volledig overzicht met alle middelen is weergegeven in bijlage II.

Tabel 1. Toegelaten en van de markt verdwenen Biociden en Gewasbeschermingsmiddelen op basis van azolen.

| Biociden | | | | Gewasbeschermingsmiddelen | | |
|-----------------|---------------|-------------|-------------------|------------------------------|----------------------------|--|
| Stof | Professioneel | Particulier | Gebruik | Professioneel ⁽¹⁾ | Particulier ⁽¹⁾ | Gebruik |
| bromuconazole* | - | - | - | - (+1) | - | granen |
| difenoconazole* | - | - | - | 10 (+5) | - | granen, aardappel, kool, wortel, prei, koolzaad, appels en peren, bospeen, asperge, bieten, sierplanten, rozen, struiken |
| epoxiconazole* | - | - | - | 14 (+1) | - | granen, maïs, graszaad, bieten |
| propiconazole* | 12 (+10) | 3 | Houtverduurzaming | 3 (+3) | - | granen, graszaad, maïs, potplanten, perkplanten, boomkwekerij |

| Biociden | | | | Gewasbeschermingsmiddelen | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|---|---------------------------------|--------------------------------|---|
| Stof | Profes sioneel | Parti culier | Gebruik | Profe sioneel ⁽¹⁾ | Parti culier ⁽¹⁾ | Gebruik |
| Tebuconazool* | 5 | - | Houtverduurzaming, textiel bescherming | 12 (+11) | 1 (+2) | granen |
| azaconazool | - (+25) | - | Houtverduurzaming | - (+ 3) | - | wondafdekmiddel, groeiregulator |
| cyproconazool | - | - | - | 2 (+5) | - | granen |
| metconazool | - | - | - | 2 | - | graszoden & golfterreinen |
| penconazool | - | - | - | 1 (+2) | - | fruit, kasteelten |
| prothioconazol | - | - | - | 12 (+2) | - | granen, uien, aardappelen, broccoli, wortelen pastinaak, koolraap, rode kool, prei, bloembol- en bloemknolgewassen, raaigras |
| paclobutrazol ⁽²⁾ | - | - | -- | 1 | - | groeiregulator voor potplanten |
| imazalil ⁽³⁾ | - (+1) | - | Opslagruimten voor voedings middelen en fruit, Aspergillosis bij pluimvee, ontsmetting van pluimvee broederijen | 9 (+28) | | pootaardappelen, glasgroenten, bloemen onder glas, naoogst van peren, wondafdekking in tomaat en bomen, desinfectie van opslagcellen voor groenten en fruit |
| prochloraz | - | - | - | 8 (+18) | | granen, lijnzaad, champignons, bloemisterij, bolbloemen en bloembollen |
| triflumizool | - | - | - | 1 (+2) | | tomaat, komkommer, courgette, bloemen in kassen |

*) stoffen onderzocht in het rapport van Royal HaskoningDHV. ⁽¹⁾ aantallen tussen haakjes zijn het aantal middelen die zijn vervallen tussen de periode 1995 – 2014 ⁽²⁾ niet in FRAC lijst, plant growth regulator ⁽³⁾ fenclorazool-ethyl

Biociden

Het aantal toegelaten biocide producten op basis van deze stoffen is gegroeid van 16 naar 17. Daarnaast zijn er 36 middelen gebruikt in de periode 1995-2013 waarvan de toelating is vervallen. In vrijwel alle gevallen gaat het om middelen die worden gebruikt voor de verduurzaming van hout. Er is één product dat zich ook richt op bescherming van tentdoek tegen schimmels

Gewasbeschermingsmiddelen

Het aantal toegelaten gewasbeschermingsproducten is gegroeid van 33 naar 76, ten opzichte van de eerdere inventarisatie, en ook zijn er nu 81 middelen in beeld die vervallen zijn in de periode 1995-2014. In de meeste gevallen betreft het toepassingen tegen schimmels in graan, maar nadere bestudering van de WG/GA's leverde ook vrij veel toepassingen op tegen schimmels in groente en fruit (peren, appels, tomaat, komkommer), bloemisterijgewassen, bloembollen en champignons. Ook zijn en waren er toepassingen ter ontsmetting van ruimten bestemd voor de opslag van voedsel en fruit en ook toepassingen op fruit in opslag.

Geïmporteerde goederen

Er zijn mogelijk toepassingen van azolen in overige EU landen die door import Nederland binnenkomen. Één voorbeeld is bijvoorbeeld de toepassing van imizalil in citrusvruchten tijdens opslag; er zit vaak een waslaag op citrusvruchten om schimmelaantasting te voorkomen tijdens opslag en transport. Dit zou bijvoorbeeld een mogelijke verklarende factor kunnen zijn waarom ook in de GFT bak resistente *Aspergillus* veelvuldig is aangetroffen. Het is buiten de scope van dit project om alle toepassingen op goederen die kunnen worden geïmporteerd te inventariseren. De kennis is gedeeld met het RIVM voor het kennislacune project. RIVM zal waarschijnlijk met het NVWA de residue gegevens van geïmporteerd fruit onderzoeken om deze mogelijke route te inventariseren.

2. Actualisering kennislacune

Op 17 december 2014 heeft overleg plaatsgevonden met het RIVM (art. 10.2.e pers. geg.) en het Radboud UMC (art. 10.2.e pers. geg.). Het volledige verslag hiervan is te vinden in bijlage VI. Uit het overleg bleek dat het kennislacune project nog niet van start is gegaan maar wacht op goedkeuring van de ministeries. Verwacht wordt dat men in januari 2015 van start kan gaan. De plan van aanpak van het kennislacune project is in bijlage IV in te zien. Wel heeft het Radboud UMC in samenwerking met CLM het afgelopen jaar een aantal verdere onderzoeken gedaan naar het voorkomen van resistente *A. fumigatus* op diverse plekken. Daaruit is gebleken dat met name in afvalhopen van gepelde bollen veel resistente *Aspergillus* is gevonden. Minder of geheel niet werden resistente *Aspergillus* aangetroffen in graanvelden en in stro. Ook in grasmaaisel ed wordt resistente *Aspergillus* aangetroffen. Monsters op een composteringsbedrijf lieten zien dat bij het composteringsproces bij wat hogere temperaturen de schimmel wordt geïnactiveert (vertrouwelijke informatie UMC Radboud).

Internationaal word azolenresistentie in *Aspergillus* op steeds meer plekken aangetroffen. In België is de situatie vergelijkbaar met NL. Ook in Turkije, UK, Frankrijk en India is de resistentie inmiddels aangetroffen. Inzake de mogelijk bron of oorzaak van de resistentieontwikkeling is verder geen nieuwe informatie naar voren gekomen sinds het onderzoeksrapport van Royal Haskoning uit 2013. De resistentie in NL is waarschijnlijk ontstaan in 1998 (eerste mutatie) en in 2009 (2e type mutatie). In Turkije is de resistentie ontstaan in 2000.

Turkije lijkt dezelfde mutant te hebben als de 1e mutant hier (vertrouwelijke informatie UMC Radboud). Dat kan toeval zijn, of wijzen op een snelle brede verspreiding van de eerste mutatie

Uit de inventarisatie van middelen op basis van azolen door het Ctgb (zie boven) blijkt dat er een breder pakket aan stoffen en middelen is die als mogelijke bron gezien kunnen worden voor het ontstaan en instandhouden van de resistentie. Het kennislacune-project zal zich dan ook moeten richten op een breder gebied. Uit het Royal HaskoningDHV onderzoek leek dat men zich zou moeten concentreren op het gebruik van azolen in de graanteelt en mogelijk als biocide in de houtconservering als mogelijke bron. Uit de nieuwe Ctgb inventarisatie komen een aantal andere toepassingen in beeld, zoals het gebruik in de opslag van fruit en de desinfectie van kuikenbroederijen en bestrijding van aspergillose in vogels, die de bron zouden kunnen zijn. Deze toepassingen moeten verder worden onderzocht voordat daar duidelijkheid over komt.

Conclusie: Er is geen nieuwe kennis die de eerdere conclusie van het College, zoals ook gecommuniceerd in de brief aan de staatssecretaris van VWS, I&M en EZ, verandert (bijlage V). De ontwikkelingen in de afgelopen 2 jaar en de laatste inzichten benadrukken nogmaals dat de mogelijke oorzaken van de resistentiebron en de instandhouding van de resistentie breed moet worden onderzocht. Het verdere onderzoek naar de kennislacune zal moeten worden afgewacht voordat duidelijk is welke middelen, stoffen of gebruiken verantwoordelijk zijn voor het ontstaan of een bijdrage leveren aan het instandhouden van azolen-resistentie in *A. fumigatus*.

3. Analyse van de geactualiseerde kennis

Het kennislacune onderzoek richt zich op (1) het vinden van de resistentiebron, de plek waar de resistentie ontstaan kan zijn, het antwoord op de vraag waar en waardoor de resistentie in *A. fumigatus* tegen azolen is ontstaan, en (2) hoe wordt de resistentie in stand gehouden (bijlage IV).

De actualisering van de kennis van het gebruik van azolen en stoffen en werkingsmechanisme levert voor de toepassingen van biociden en gewasbeschermingsmiddelen, in vergelijking met het onderzoek van Royal HaskoningDHV, een accurater beeld op van de situaties waarin resistentie van *Aspergillus* tegen azolen mogelijk kan ontstaan en hoe deze resistentie in het milieu in stand wordt gehouden. Het onderzoek van Royal HaskoningDHV besteedt met name aandacht aan biociden gebruik als houtverduurzamingsmiddel of toevoeging aan afdichtkits in badkamers. Bij gewasbeschermings-middelen was voornamelijk het gebruik als fungicide in de graanteelt in beeld.

De actualisatie van het Ctgb levert nu een aantal nieuwe gebruiken op die mogelijk een betere verklaring geven voor het aanwezig zijn van resistente *Aspergillus* in mensen en de menselijke omgeving.

Het blijkt dat (tri)azolen ook veelvuldig worden gebruikt in bestrijding van schimmels in groenten, fruit, bloemen en bollen en ook in de opslag van voedsel en fruit. Ook veel geïmporteerd fruit (citrusvruchten, nectarines) is behandeld met azolen (met name imazalil) om bederf door schimmels te voorkomen en ook wordt imazalil gebruikt als conserveermiddel in plastic kaaskorsten. Dat zijn in ieder geval routes waardoor azolenresistente *Aspergillus* zich zou kunnen ontwikkelen in de menselijk omgeving. Via deze routes zijn tevens omstandigheden te vinden die ook een evolutionair voordeel zou kunnen geven, bijvoorbeeld in rottend fruit. (zie bijlage II)

Een tweede gebruik dat gerelateerd kan zijn aan azolen resistentie in *Aspergillus* is het gebruik van azolen (imazalil) in producten die gebruikt worden voor het bestrijden en voorkomen van Aspergillose bij pluimvee in kuikenbroederijen. Tot medio 1995 en 1998 waren Clinafarm SPRAY en Clinafarm SMOKE daarvoor toegelaten. Recent is opnieuw een aanvraag ingediend voor deze beide producten met dezelfde toepassing: het desinfecteren van kuikenbroederijen, deze aanvraag is echter reeds stopgezet op verzoek van de aanvrager.

Vanuit dit gebruik in de dierhouderij (gebruik tegen *Aspergillus fumigatus* stammen die dodelijke longaandoeningen veroorzaken in kuikens en huisdieren zoals kakatoes, papagaaien, honden met lange neuzen), is het ontstaan van een azoolresistente stam goed verklaarbaar. De periode waarin deze middelen toegelaten waren overlapt met de periode waarin de resistentie vermoedelijk ontstaan is. De toepassing in pluimvee is een toepassing waarbij het middel direct tegen *Aspergillus* ingezet wordt. De andere biocide en gewasbeschermingtoepassingen hebben geen *Aspergillus* bestrijding tot doel. Het ligt daarom voor de hand dat blootstelling en selectiedruk op *Aspergillus* bij toepassing in pluimvee op een andere wijze zal plaatsvinden dan in gewassen. Onderzoek naar deze toepassingen moet duidelijkheid verschaffen of hier mogelijk de resistentiebron heeft gelegen.

Analyse – resistentiebron

Vraag is waar en door welk gebruik van welke stoffen de resistentie tegen azolen is ontstaan in *Aspergillus fumigatus*. Als de bron bekend is kunnen gerichte maatregelen genomen worden om bepaald gebruik of bepaalde stoffen in gebruik te beperken en zo nieuwe bronnen voor het ontstaan van resistentie te elimineren.

De Ctgb-update levert twee additionele plekken waar de resistentiebron zou kunnen liggen. In het gebruik in de dierhouderij en in het gebruik op fruit. Daarnaast zijn ook verdacht het gebruik in bloembollen, sierteeltgewassen en (glas)groenten. Deze routes lijken meer voor de hand te liggen dan het gebruik in graan of in de houtverduurzaming, met name omdat van daaruit de route naar het voorkomen van resistente *Aspergillus* stammen in de menselijke omgeving en in de mens veel minder voor de hand ligt. Deze kennis is ingebracht in het kennislacune project van het RIVM en UMC Radboud naar de resistentiebron. Zij hebben al aangegeven dat het onderzoek zich ook zal richten op de toepassingen in het bewaren van fruit (citrusvruchten, appel, peer nectarines) en de pluimveehouderij.

Analyse – in stand houding resistentie

De meeste patiënten die overlijden aan *Aspergillus* infectie dragen de resistente schimmel al bij zich voordat ze het ziekenhuis ingaan. Circa 10% van de *Aspergillus* is resistent tegen azolen (Verweij, pers. comm). Resistente *Aspergillus* worden op tal van plekken aangetroffen waaronder composthopen, potgrond, in tuinen en in woningen (Verweij, pers. comm). Dus blootstelling aan resistente *Aspergillus* is frequent. De vraag is hoe de resistente *Aspergillus* stammen daar komen maar ook wat de resistentie in stand houdt. Er moet ergens een evolutionair voordeel zijn. De plekken waar resistentie mogelijk is ontstaan en ook in stand wordt gehouden worden in het kennislacune onderzoek aangeduid als “hot spots”. Als er “hot spots” gevonden worden, zoals composthopen, zouden gerichter maatregelen genomen kunnen worden om bepaald gebruik of bepaalde stoffen in gebruik te beperken of resistentiemanagement programma's of maatregelen toe te passen.

Zeker wanneer maatregelen genomen gaan worden is het belangrijk om te weten hoe resistente populaties op resistentiemanagement reageren. Wanneer er geen verschil is in fitness tussen de resistente en niet-resistente stammen is het niet te

verwachten dat het aandeel resistente isolaten in de totale populatie snel zal afnemen als er maatregelen worden genomen. Bij sommige resistenties is de fitness van resistente isolaten echter duidelijk lager dan van de originele isolaten, in die gevallen kunnen maatregelen zoals resistentiemanagement en ingrijpen op hotspots een duidelijk effect sorteren. Als mogelijke oorzaak voor het in stand houden van de resistentie zal ook de import van behandelde goederen aandacht moeten krijgen.

4. Advies College - is actualisering van het Ctgb beleid op dit moment al nodig?

Op 11 september 2013 heeft het College na overleg met het RIVM de ministeries van EZ en I&M geadviseerd naar aanleiding van het rapport van Royal HaskoningDHV en daarop volgende Kamervragen het volgende advies gegeven (zie ook bijlage V):

Resistentie en toelatingen voor gewasbeschermingsmiddelen en biociden

Het Ctgb heeft in 2012 en 2013 de problematiek met het RIVM besproken. Het College is bezorgd over de potentiële rol van biociden en gewasbeschermingsmiddelen in dezen.

Op basis van de beschikbare literatuur en de onderzoeksresultaten tot nu toe is het College echter van mening dat er onvoldoende grond is om tot intrekking van specifieke triazool middelen (biociden en/of gewasbeschermingsmiddelen) over te gaan. Er is momenteel te weinig informatie voorhanden om een eventuele causaliteit vast te stellen tussen het gebruik van triazool middelen en het ontstaan van en/of de instandhouding van de vastgestelde resistentie. Aangezien de resistentieontwikkeling waarschijnlijk meerdere oorzaken heeft is een brede aanpak noodzakelijk om het gewenste effect te sorteren. Een aanpak alleen op het terrein van het Ctgb zou, tenzij de causaliteit tussen resistentie en het gebruik van biociden of gewasbeschermingsmiddelen duidelijk bewezen wordt, mogelijk als disproportioneel worden gezien. Verder is nationaal beleid alleen niet doelmatig omdat eventuele selectie en verspreiding van resistentie EU-breed of zelfs wereldwijd speelt. Het Ctgb heeft bij de behandeling van enkele relevante EU-stofdossiers aandacht gevraagd voor deze resistentieproblematiek en zal dit ook blijven doen, maar tot nu toe heeft de EC hier slechts notie van genomen.

Advies

Gelet op de voorhanden informatie is het College bezorgd voor een verdere ontwikkeling van de resistentieproblematiek. Het College adviseert u dan ook om beleid te gaan ontwikkelen op dit vlak:

- *Gezien de toepassing van triazolen in vele producten en toepassingen adviseert het College U het resistentieprobleem breed aan te pakken en beleid te formuleren ten aanzien van de verschillende toepassingsgebieden, waaronder dat van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Het Ctgb draagt daar uiteraard graag aan bij, maar samenwerking tussen de betrokken ministeries en met de kennisinstellingen RIVM, Centraal Bureau Schimmelcultures, Cbg en UMC St Radboud, is naar ons oordeel noodzakelijk.*

- *Gezien het internationale karakter van de problematiek adviseert het College u de Europese Commissie aan te sporen de problematiek ook op Europees niveau gezamenlijk door DG SANCO, DG environment en de ECDC te laten onderzoeken en op basis daarvan beleid te ontwikkelen.*

Advies secretariaat aan College

Uit de voorliggende actualisatie van middelen waarin (tri)azolen en verwante stoffen met vergelijkbaar werkingsmechanisme voorkomen blijkt dat er nog meer middelen en gebruiken in beeld zijn gekomen die mogelijk aanleiding hebben gegeven tot de ontwikkeling van resistentie in *Aspergillus*. Onderzoek van het RIVM en UMC Radboud zal duidelijkheid moeten verschaffen welk gebruik en welke stoffen mogelijk aanleiding geven tot de resistentieontwikkeling en welke stoffen en gebruiken de resistentie in stand houden. Pas als dat duidelijk is kan gericht gekeken worden naar maatregelen. Indien duidelijk is dat de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen en/of biociden een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstaan en in standhouden van resistentie in *Aspergillus*, kan besloten worden of een beperking of herbeoordeling van middelen op basis van deze triazolen en verwante stoffen wenselijk is. Er is op dit moment geen aanleiding voor het Ctgb om het eerder ingenomen standpunt aan te passen.

Opvolging

a. Afronding Notitie:

Er zijn veel nieuwe toepassingen ontdekt tijdens de actualisatie van de stand van zaken. Het College wordt gevraagd of de huidige analyse voldoende volledig is als input in het kennislacune project, of dat zij aanvullende onderzoeksrichtingen wensen.

Het College wordt gevraagd of zij kunnen instemmen dat de actualisering van de kennis er geen aanleiding is gevonden om een herbeoordelingstraject te starten voor gewasbeschermingsmiddelen en biociden.

Het voorstel aan het College is om deze notitie ter afstemming aan het RIVM en Radboud UMC voor te leggen alvorens het opnieuw zal worden voorgelegd aan het College.

Afstemming met het volledige kennislacune-team waar tevens het WUR en CLM in zitten is wenselijk. Echter de rol van het CLM als kennispartner is ons inzien gering.

b. Brief Staatssecretaris EZ, VWS en I&M

De notitie zal in februari/ maart worden vertaald in een brief voor de ministeries en deze zal worden voorgelegd aan het College. Er is afgesproken met het ministerie van EZ dat de brief uiterlijk in april zal worden opgeleverd.

c. input Ctgb in project kennislacune

De plan van aanpak van het kennislacuneproject is nog niet goedgekeurd door de ministeries. Het RIVM en Radboud zijn op de hoogte van de resultaten van de actualisatie van de toepassingen omdat dit het plan van aanpak kan beïnvloeden. De resultaten van de actualisatie tonen de noodzaak aan om breed te zoeken naar alle mogelijke toepassingen van azolen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan en instandhouding van de resistentie in het kennislacune project.

Het College zal tijdig worden geïnformeerd over voortgang op het RIVM kennislacune onderzoek. Er zal een opvolgnotitie komen over de verdere input die het Ctgb kan leveren bij dit project, als de eerste resultaten van het project bekend zijn. In deze opvolgnotitie zal ook de juridische en wetenschappelijke kaders worden toegelicht die van toepassing zijn bij mogelijke bewijslast uit het kennislacune project.

Citaties:

Snelders E, Camps SMT, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GHJ, et al. (2012) Triazole Fungicides Can Induce Cross-Resistance to Medical Triazoles in *Aspergillus fumigatus*. PLoS ONE 7(3): e31801.
doi:10.1371/journal.pone.0031801

Bijlage I. FRAC list G1: C14-demethylase in sterol biosynthesis

| MOA | TARGET SITE AND CODE | GROUP NAME | CHEMICAL GROUP | COMMON NAME | COMMENTS | FRAC CODE |
|-------------------------------------|---|---|--------------------|--|---|-----------|
| G: sterol biosynthesis in membranes | G1: C14- demethylase in sterol biosynthesis (<i>erg11/cyp51</i>) | DMI-fungicides (DeMethylation Inhibitors) (SBI: Class I) | piperazines | triforine | There are big differences in the activity spectra of DMI fungicides. Resistance is known in various fungal species. Several resistance mechanisms are known incl. target site mutations in <i>cyp51</i> (<i>erg 11</i>) gene, e.g. V136A, Y137F, A379G, I381V; <i>cyp51</i> promotor; ABC transporters and others. Generally wise to accept that cross resistance is present between DMI fungicides active against the same fungus. DMI fungicides are Sterol Biosynthesis Inhibitors (SBIs), but show no cross resistance to other SBI classes. Medium risk. See FRAC SBI Guidelines for resistance management. | 3 |
| | | | pyridines | pyrifenox pyrisoxazole | | |
| | | | pyrimidines | fenarimol nuarimol | | |
| | | | imidazoles | imazalil oxpoconazole pefurazoate prochloraz triflumizole | | |
| | | | triazoles | azaconazole bitertanol bromuconazole cyproconazole difenoconazole diniconazole epoxiconazole etaconazole fenbuconazole fluquinconazole flusilazole flutriafol hexaconazole imibenconazole ipconazole metconazole myclobutanil penconazole propiconazole simeconazole tebuconazole tetraconazole triadimefon triadimenol triticonazole prothioconazole | | |
| | G2: Δ^{14} -reductase and $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -isomerase in sterol biosynthesis (<i>erg24, erg2</i>) | amines ("morpholines") (SBI: Class II) | morpholines | aldimorph dodemorph fenpropimorph tridemorph | Decreased sensitivity for powdery mildews. Cross resistance within the group generally found but not to other SBI classes. Low to medium risk. See FRAC SBI Guidelines for resistance management. | 5 |
| | | | piperidines | fenpropidin piperalin | | |
| | | | spiroketal-amines | spiroxamine | | |
| | G3: 3-keto reductase, C4- de-methylation (<i>erg27</i>) | (SBI: Class III) | hydroxylanilides | fenhexamid | Low to medium risk. Resistance management required. | 17 |
| | | | amino-pyrazolinone | fenpyrazamine | | |
| | G4: squalene-epoxidase in sterol biosynthesis (<i>erg1</i>) | (SBI class IV) | thiocarbamates | pyributicarb | Resistance not known, fungicidal and herbicidal activity | 18 |
| | | | allylamines | naftifine terbinafine | Medical fungicides only | |

Bijlage II. Actualisatie toegelaten biociden en gewasbeschermingsmiddelen

A) Overzicht van toegelaten biociden en gewasbeschermingsmiddelen op basis van (tri)azolen per 20-11-2014 Update op informatie uit rapport Royal Haskoning 2013.

- in rood de veranderingen en aanvullingen

| Toegelaten biociden | | | Toegelaten gewasbeschermingsmiddelen | |
|--|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Stof | Professioneel | Particulier | Professioneel | Particulier |
| <u>De 5 eerder gerapporteerde triazolen</u> | | | | |
| bromuconazole | - | - | - + 1 vervallen in 2001 | - |
| difenoconazole | - | - | 10 (6) + 5 vervallen 2005-2011 | - |
| epoxiconazole | - | - | 14 (12) + 1 vervallen 2006 | - |
| propiconazole | 12* (12) + 10 vervallen 1995-2013 | 3* | 3 (2) + 3 vervallen 1998-2003 | - |
| tebuconazole | 5 (4) | - | 12 (13) + 11 vervallen 1998-2014 | 1 (3) +2 vervallen 2014 |
| <u>Andere triazolen</u> | | | | |
| azaconazole | 0 +25 vervallen 1995-2003 | - | 0 + 3 vervallen 1998-2003 | - |
| bromuconazole | - | - | 1 | - |
| cyproconazole | - | - | 2 +5 vervallen 1996-2007 | - |
| metconazole | - | - | 2 | - |
| penconazole | - | - | 1 + 2 vervallen 1999-2009 | - |
| prothioconazole | - | - | 12 + 2 vervallen 2011-2013 | - |
| placobutrazol (niet in FRAC lijst) | - | - | 1 | - |
| <u>Andere stoffen uit groep G1 van FRAC</u> | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--|----------------------------------|--|
| imazalil (fenchlorazool-ethyl) | 0 +1 vervallen 2005 | | 9 +28 vervallen 1995-2012 | |
| prochloraz | - | | 8 + 18 vervallen 1995-2013 | |
| triflumizool | | | 1 + 2 vervallen 2008- 2010 | |
| | | | | |

*) Drie producten (Delta Imprägnierlasur 3.01 BPD, Tenco Houtconservering en Wocosen SF) zijn zowel voor professioneel als niet-professioneel gebruik toegelaten.

B) Toegelaten en vervallen (doorstreept) biociden

- in rood de veranderingen en aanvullingen
- doorgestreept zijn vervallen middelen

| Naam middel | Toelatings-nummer | Expiratie datum | Werkzame stof(fen) |
|--|-------------------|-----------------|--|
| Propiconazool - houtverduurzaming | | | |
| Delta Imprägnierlasur 3.01 BPD | 13999 | 31-03-2020 | 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat propiconazool |
| Embadekor | 13825 | 31-03-2020 | 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat propiconazool |
| Embadekor W | 13846 | 31-03-2020 | 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat propiconazool |
| Embalit P | 11575 | 31-03-2020 | propiconazool |
| Induline SW-900 | 13793 | 30-06-2020 | 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat propiconazool |
| SCOMRID 100 SL | 14135 | 31-03-2020 | propiconazool |
| Tenco Houtconservering | 14118 | 31-03-2020 | propiconazool 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat |
| WOCOSSEN 100 SL | 13476 | 31-03-2020 | propiconazool |
| Wocosen SF | 13945 | 31-03-2020 | propiconazool 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat |
| Wolsit KD 10 | 11727 | 01-08-2013 | propiconazool |
| ANTIBLU Select 3787 | 14342 | 31-03-2020 | Propiconazool 3-jood-2-propynylbutylcarbamaat tebuconazole |

| | | | |
|--|------------------|-----------------------|--|
| Sikkens Cetol WP 562 | 14412 | 31-03-2020 | Propiconazool 3-jood-2-propynylbutyl carbamaat |
| Woodlife HL 50 | 12107 | 18-10-2013 | propiconazool |
| WOCOSENS | 10657 | 31-3-2012 | Propiconazool |
| Tanalith P | 12306 | 31-3-2012 | Propiconazool |
| Embadecor S | 12312 | 31-3-2012 | Propiconazool |
| Tanalith P 6303 | 12555 | 31-3-2012 | Propiconazool |
| Aidel Pro 100 SL | 11940 | 01-08-2013 | propiconazool |
| SAFETRAY Pallox | 12751 | 30-9-2007 | Propiconazool |
| PROLUX SI 3 | 11576 | 1-9-1999 | Propiconazool cypermethrin |
| IMPRALINE DEFENSIEF | 11378 | 31-8-1995 | Propiconazool |
| DEFENCE 12 OL | 10726 | 31-8-1995 | Propiconazool |
| tebuconazool – houtverduurzaming en bescherming van tenttextiel | | | |
| ACTICIDE TCB (tenten, PT 9) | 12906 | 01-04-2017 | tebuconazool carbendazim |
| End-Seal+ (hout PT8) | 11775 | 31-01-2016 | Boorzuur tebuconazool koper(II)carbonaat hydroxide |
| Tanalith E 3500 (hout PT8) | 11323 | 31-01-2016 | Tebuconazool koper(II)carbonaathydroxi de |
| Visir Oljegrunding Pigmentert (hout PT8) | 13763 | 31-03-2020 | tebuconazool |
| ANTIBLU Select 3787 (bevat zowel Propiconazool als tebuconazool) | 14342 | 31-03-2020 | Propiconazool 3-jood-2-propynylbutyl carbamaat tebuconazole |
| Andere triazolen | | | |
| azaconazool (25) -houtverduurzaming | | | |
| Embasol Combi | 11615 | 1-5-2001 | azaconazool permethrin |
| Embadecor | 11623 | 1-5-2001 | azaconazool |
| ITOX Combi | 9707 | 1-5-2001 | azaconazool deltamethrin |

| | | | |
|---|-------|----------------------|-------------------------------------|
| CONSERDUG DG | 9852 | 1-5-2001 | azaconazool deltamethrin |
| AIDOL 300 SL | 41008 | 1-5-2001 | azaconazool + 2 quat's |
| Impraline Defensief 35 SL | 41138 | 1-5-2001 | azaconazool + 2 quat's |
| Aidol Combi | 41880 | 1-5-2001 | azaconazool deltamethrin |
| Defence Combi | 9576 | 1-5-2001 | azaconazool deltamethrin |
| Defence 300 SL | 40632 | 1-5-2001 | azaconazool + 2 quat's |
| Defence 35 SL | 41137 | 1-5-2001 | azaconazool + 2 quat's |
| XYLADECOR | 9885 | 8-12-1997 | azaconazool |
| DEFENCE ANTI- STAIN | 40626 | 31-8-1997 | azaconazool carbendazim |
| DEFENCE COMBI 300 | 41018 | 30-8-1997 | azaconazool deltamethrin quat |
| AIDOL COMBI | 9807 | 1-3-1997 | azaconazool deltamethrin |
| XYLAMON PBA | 9796 | 1-6-1996 | azaconazool |
| RODEWOD 50 SL | 9599 | 29-1-1997 | azaconazool |
| PROTEX AD 87 | 9709 | 21-4-1997 | azaconazool deltamethrin |
| PROTEX GREENSHIELD T | 40267 | 1-5-1997 | azaconazool |
| PROTEX GREENSHIELD H | 40268 | 1-1-1997 | azaconazool |
| BASIMENT AZ | 9797 | 22-3-1996 | azaconazool |
| BASIMENT 550 | 40706 | 1-10-1995 | Azaconazool quat |
| LA ALFA 200 | 40862 | 31-8-1995 | azaconazool deltamethrin |
| LA GAMMA 300 | 40864 | 31-8-1995 | azaconazool |
| XYLAMON COMBI A | 40080 | 14-7-1998 | azaconazool permethrin |
| CONSERDUG COMBI | 40787 | 1-7-1998 | azaconazool permethrin |
| Imazalil (1) - schimmelbestrijding in opslagruimten o.a. voor voedingsmiddelen zoals fruit | | | |
| CONMO-Smoke Generator | 42050 | 31-01-2005 | Imazalil |

C) Toegelaten en vervallen (doorstreept) gewasbeschermingsmiddelen

- in rood de veranderingen en aanvullingen
- doorgestreept zijn vervallen middelen

| Naam middel | Toelatings-nummer | Expiratie datum | Werkzame stof(fen) |
|---|-------------------|-----------------------|--|
| bromuconazole (1) – fungicide in granen | | | |
| Granit aee | 44688 | 01-11-2004 | bromuconazool fenpropimorf |
| difenoconazool (15) - fungicide in granen, aardappel, kool, wortel, prei, koolzaad, appels en peren, bospeen, asperge, bieten, sierplanten, rozen, struiken ed | | | |
| Amistar Top | 13197 | 01-07-2019 | azoxystrobin difenoconazool |
| DIFCOR 250 EC | 13740 | 31-12-2018 | difenoconazool |
| Score 250 EC | 11453 | 31-05-2015 | difenoconazool |
| Spyrale | 12975 | 01-01-2018 | fenpropidin difenoconazool |
| Difend | 14139 | 24-07-2015 | difenoconazool |
| DIFO 25% EC | 14221 | 31-12-2019 | difenoconazool |
| Duaxo Spray | 14277 | 01-12-2023 | difenoconazool |
| Duaxo concentraat | 14279 | 01-12-2023 | difenoconazool |
| NARITA | 14307 | 31-12-2018 | difenoconazool |
| Carial Star | 14594 | 31-12-2019 | difenoconazool mandipropamid |
| Score 250 EC | 43229 | 31-12-2013 | difenoconazool |
| BUDGET DIFENCONAZOOL 250 EC | 42690 | 31-1-2010 | difenoconazool |
| Score 10 WG | 42497 | 31-12-2013 | difenoconazool |
| Score 250 EC | 43176 | 1-1-2010 | difenoconazool |
| SCORE 10 WP | 41544 | 1-12-2005 | difenoconazool |
| epoxiconazool (15) fungicide in granen, maïs, graszaad, bieten | | | |
| Adexar | 13978 | 01-03-2022 | epoxiconazool fluxapyroxad |
| Allegro | 11826 | 01-09-2013 | kresoxim-methyl epoxiconazool |
| Allegro Plus | 12747 | 01-09-2013 | kresoxim-methyl epoxiconazool fenpropimorf |
| Comet Duo | 12921 | 31-05-2014 | pyraclostrobine epoxiconazool |
| Opera | 12509 | 31-05-2014 | Pyraclostrobine epoxiconazool |
| Opus | 11408 | 01-04-2023 | epoxiconazool |
| Opus EC | 13823 | 13-01-2014 | epoxiconazool |
| Opus Team | 11407 | 31-12-2013 | epoxiconazool |

| | | | |
|---|------------------|-----------------------|--|
| | | | fenpropimorf |
| Osiris | 13908 | 31-12-2019 | epoxiconazool metconazool |
| Retengo Plus | 13947 | 09-09-9999 | epoxiconazool pyraclostrobine |
| Retengo Plust | 14454 | 31-12-2015 | epoxiconazool pyraclostrobine |
| Seguris | 14245 | 01-12-2013 | epoxiconazool isopyrazam |
| Venture | 12781 | 01-05-2023 | boscalid epoxiconazool |
| Venture N | 13822 | 01-02-2014 | boscalid epoxiconazool |
| Optime | 12510 | 01-01-2006 | Epoxiconazool <u>kresoxim-methyl</u> pyraclostrobine |
| propiconazool (6) - fungicide in granen, graszaad, maïs, potplanten, perkplanten, boomkwekerij | | | |
| Bravo Premium | 13549 | 31-01-2017 | propiconazool chloorthalonil |
| Tilt 250 EC | 8627 | 01-06-2018 | propiconazool |
| Quilt Xcel | 14462 | 31-01-2018 | propiconazool azoxystrobin |
| <u>Glint 500 EC</u> | 11584 | 1-12-2003 | propiconazool fenpropimorf |
| <u>Imex Bild</u> | 10719 | 25-1-2003 | propiconazool |
| <u>TILT GEL 62.5 GL</u> | 11042 | 1-10-1998 | propiconazool |
| tebuconazool (23) - fungicide in granen | | | |
| Fezan Plus | 13859 | 15-09-2014 | tebuconazool chloorthalonil |
| Folicur | 11765 | 09-09-9999 | tebuconazool |
| FOLICUR SC | 13057 | 01-05-2018 | tebuconazool |
| Phantom | 13562 | 01-04-2019 | folpet tebuconazool |
| PROSARO | 12843 | 28-02-2014 | prothioconazool tebuconazool |
| Redigo Pro | 13548 | 31-07-2019 | Prothioconazool tebuconazool |
| Rosacur | 12728 | 01-09-2015 | tebuconazool |
| Skyway Xpro | 13513 | 01-11-2014 | prothioconazool tebuconazool bixafen |
| Spirit | 13168 | 01-04-2019 | folpet tebuconazool |
| Tarcza 250 EW | 13959 | 31-08-2020 | tebuconazool |

| | | | |
|--|-------|------------|----------------------------------|
| Twist Plus Spray | 13417 | 01-04-2021 | trifloxystrobin tebuconazool |
| TEBUCUR 250 EW | 14138 | 31-08-2019 | tebuconazool |
| Pekon Schimmel Stop | 42768 | 01-04-2015 | tebuconazool |
| ROSACUR SPRAY | 42693 | 01-04-2015 | tebuconazool |
| Matader | 42015 | 09-09-9999 | tebuconazool triadimenol |
| NATIVO | 43211 | 01-07-2019 | trifloxystrobin tebuconazool |
| <u>Rosacur Pre</u> | 42931 | 30-1-2014 | tebuconazool |
| <u>Raxil T</u> | 42701 | 1-1-2013 | tebuconazool |
| <u>Horizon</u> | 41125 | 30-1-2012 | tebuconazool |
| <u>Horizon vloeibaar</u> | 42473 | 10-8-2007 | tebuconazool |
| <u>AA ROSAN Nieuw</u> | 42475 | 6-8-2004 | tebuconazool |
| <u>PANOCTINE TG</u> | 41583 | 1-10-2001 | tebuconazool |
| <u>RAXIL G</u> | 41571 | 15-9-1999 | tebuconazool |
| Andere triazolen uit FRAC-lijst | | | |
| azaconazool (3) - wondafdekmiddel of groeiregulator | | | |
| <u>NEGTEC PASTA</u> (wondafdekmiddel) | 40791 | 25-7-2003 | azaconazool imazalil |
| <u>AA WONDADFDEKMIDDE</u> <u>L</u> | 42189 | 25-7-2003 | azaconazool imazalil |
| <u>SIOSAN</u> <u>CONCENTRAAT</u> (groeiregulator) | 40702 | 30-9-1998 | azaconazool imazalil |
| bromuconazool (1) | | | |
| Granit ACE 00 | 41688 | 01-11-2001 | bromuconazool fenpropimorf |
| cyproconazool (7) - gebruik als fungiciden in graan | | | |
| Priori Xtra | 12762 | 31-05-2015 | cyproconazool azoxystrobin |
| Sphere | 12602 | 31-05-2015 | cyproconazool trifloxystrobin |
| <u>Gaddy</u> | 41071 | 29-9-2007 | cyproconazool |
| <u>Sportak Delta HF</u> | 41278 | 30-9-2007 | cyproconazool prochloraz |

| | | | |
|---|-------|------------|--|
| <u>Tipter S</u> | 41877 | 4-8-2004 | cyproconazool prochloraz |
| <u>AVENIR</u> | 41255 | 4-9-1997 | cyproconazool |
| <u>SPORTAK DELTA</u> | 41070 | 30-9-1996 | cyproconazool prochloraz |
| metconazool (2) gebruik als fungiciden in graszoden & golfterreinen | | | |
| CARAMBA | 12746 | 01-07-2020 | metconazole |
| Osiris | 13908 | 31-12-2019 | metconazole epoxiconazool |
| penconazool (3) - gebruik tegen meeldauw en schurft in fruit en kasteelten | | | |
| Topza 100 EC | 9364 | 01-09-2014 | penconazool |
| <u>WOPRO Penconazole 100 EC</u> | 42909 | 31-1-2009 | penconazool |
| <u>TOPAZ SPECIAAL 35 WP</u> | 9363 | 4-2-1999 | penconazool captan |
| prothioconazool (14) - tegen schimmels in granen, uien, aardappelen, broccoli en wortelen pastinaak, koolraap, rode kool, prei, bloembol- en bloemknolgewassen en raaigras | | | |
| <u>FANDANGO</u> | 12723 | 1-7-2021 | prothioconazool fluxastrobin |
| <u>PROSARO</u> | 12843 | 31-12-2015 | Prothioconazool tebuconazool |
| <u>Aviator Xpro</u> | 13502 | 1-10-2024 | Prothioconazool bixafen |
| <u>Skyway Xpro</u> | 13513 | 31-3-2015 | Prothioconazool Tebuconazool bixafen |
| <u>Moncereen-Pro</u> | 13490 | 1-10-2021 | Prothioconazool pencycuron |
| <u>Redigo Pro</u> | 13548 | 31-7-2019 | prothioconazool |
| <u>Proline</u> | 12725 | 1-1-2021 | prothioconazool |
| <u>DELARO</u> | 12877 | 1-6-2020 | Prothioconazool trifloxystrobin |
| <u>Redigo</u> | 13547 | 31-7-2018 | prothioconazool |
| <u>Rudis WE</u> | 14110 | 31-7-2019 | prothioconazool |
| <u>Rudis Bloembollen!</u> | 12970 | 1-7-2023 | prothioconazool |
| <u>Budget Profluo EC</u> | 13650 | 1-7-2021 | Prothioconazool fluoxastrobin |
| <u>Bariten Ultra</u> | 42844 | 4-1-2014 | Prothioconazool fluoxastrobin |

| | | | |
|--|------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Budget Profluoxa | 43245 | 31-1-2011 | Prothioconazool fluoxastrobin |
| Wel triazool maar niet in groep G1 van FRAC | | | |
| paclobutrazol (1) - groeiregulator voor potplanten | | | |
| BONZI | 9611 | 31-05-2015 | paclobutrazol |
| Andere stoffen uit groep G1 van FRAC | | | |
| imazalil (37) – schimmels in poot aardappelen, groenten (komkommer, tomaat, meloenen) en bloemen onder glas, naoogst van peren , wondafdekking in tomaat en bomen, rooktablet voor desinfectie van opslagcellen voor groenten en fruit , Aspergillose bij pluimvee, ontsmetting van broederijen | | | |
| <u>Magnate 100 SL</u> | 12836 | 31-12-2015 | imazalil |
| <u>Philabuster 400 SC</u> | 12983 | 1-12-2017 | imazalil pyrimethanil |
| <u>Liretoect Super 375 SC</u> | 10098 | 31-12-2015 | imazalil thiabendazool |
| <u>DIABOLO SL</u> | 8921 | 31-12-2015 | imazalil |
| <u>SCOMRID AEROSOL</u> | 13284 | 01-02-2020 | imazalil |
| <u>Imaza 100</u> | 14047 | 31-12-2015 | imazalil |
| <u>FUNGAFLOR 100 EC</u> | 7119 | 31-12-2015 | imazalil |
| <u>FUNGAFLOR ROOK</u> | 9657 | 31-12-2015 | imazalil |
| <u>Potazil 100 SL</u> | 12862 | 31-12-2015 | imazalil |
| | | | |
| <u>IMAZ 200 EC</u> | 43125 | 30-6-2012 | imazalil |
| <u>Imaz 100 SL</u> | 43199 | 30-6-2012 | imazalil |
| <u>SCOMRID AEROSOL</u> | 44326 | 25-6-2007 | imazalil |
| <u>Winner</u> | 42086 | 26-1-2007 | imazalil carbendazim |
| <u>Fungazil extra 265 SC</u> | 40885 | 26-1-2007 | imazalil carbendazim |
| <u>Fungazil extra stuif 2.6 DP</u> | 40606 | 26-1-2007 | imazalil carbendazim |
| <u>Aseptia Fungaflor Vloeibaar</u> | 8185 | 15-12-2006 | imazalil |
| <u>FUNGAFLOR VLOEIBAAR</u> | 40463 | 31-1-2005 | imazalil |
| <u>Fungatop vloeibaar</u> | 9234 | 31-1-2004 | imazalil thiofanaat-methyl |
| <u>NECTEC PASTA</u> | 40794 | 25-7-2003 | imazalil azaconazool |
| <u>LUXAN BOOMWONDSPRAY</u> | 44383 | 25-7-2003 | imazalil |
| <u>AA WONDADFDEKMIDDE</u> | 42189 | 25-7-2003 | imazalil azaconazool |

| | | | |
|--|-------|----------------------|-------------------------------------|
| <u>MAGNATE 20 EC</u> | 44468 | 1-1-2003 | imazalil |
| <u>PANOCTINE PLUS</u> | 44478 | 1-10-2004 | imazalil guazatine |
| <u>AZIDRO AVANT</u> | 9235 | 21-4-2000 | imazalil carbendazim |
| <u>BAVIZILIL</u> | 9428 | 1-7-1999 | imazalil carbendazim |
| <u>LIROTECT EXTRA 400 SC</u> | 9783 | 1-10-1998 | imazalil thiabendazool |
| <u>RHAPSODIE</u> | 40245 | 1-7-1999 | imazalil iprodion |
| <u>SIOSAN CONCENTRAAT</u> | 40702 | 30-9-1998 | imazalil azaconazool |
| <u>LIROTECT SUPER STUIF 3 DP</u> | 40458 | 1-10-1998 | imazalil thiabendazool |
| <u>TECTO SUPER SC</u> | 44703 | 1-10-1998 | imazalil thiabendazool |
| <u>BERET SPECIAAL 060 FS</u> | 44434 | 15-8-1997 | imazalil fenpiclonil |
| <u>CLINAFARM SPRAY</u> | 40034 | 1-7-1998 | imazalil |
| <u>FUNGAFLOR 100 EC</u> | 40462 | 1-10-1996 | imazalil |
| <u>LUXAN FUNGAFLOR VLOEIBAAR</u> | 40502 | 29-9-1997 | imazalil |
| <u>PANOCTINE PLUS</u> | 6957 | 15-9-1996 | imazalil guazatine |
| <u>AGLUKON VLOEIBAAR TEGEN SCHIMMELS</u> | 7237 | 29-9-1995 | Imazalil |
| <u>CLINAFARM SMOKE</u> | 40030 | 30-6-1995 | imazalil |
| prochloraz (26) - schimmelbestrijding in granen, lijnzaad, champignons, bloemisterij, bolbloemen en bloembollen | | | |
| <u>Sportak EW</u> | 11567 | 9-9-9999 | prochloraz |
| <u>MIRAGE PLUS 570 SC</u> | 11529 | 9-9-9999 | prochloraz |
| <u>MIRAGE ELAN</u> | 11824 | 31-12-2015 | prochloraz |
| <u>Sporgon (Champignons en bloemisterij)</u> | 8555 | 9-9-9999 | prochloraz |
| <u>Allure vloeibaar (bloembolgewassen en bloemknolgewassen)</u> | 11585 | 9-9-9999 | prochloraz <u>chloorthalonil</u> |
| <u>MIRAGE 45 EC</u> | 12000 | 31-12-2015 | prochloraz |
| <u>BUDGET PROCHLORAZ 45 SC (bloembollen en bolbloemen)</u> | 14430 | 31-12-2015 | prochloraz |
| <u>BUDGET</u> | 12543 | 9-9-9999 | prochloraz |

| | | | |
|--|-------|------------|------------------------------|
| <u>PROCHLORAZ 45 EW</u> (bloembollen en bolbloemen) | | | |
| <u>MIRAGE 45 EG</u> | 41099 | 5-4-2013 | prochloraz |
| <u>Prelude 20 LF</u> | 43214 | 31-12-2012 | prochloraz |
| <u>BUDGET PROCHLORAZ 46 WP</u> | 42914 | 31-1-2010 | prochloraz |
| <u>Sportak</u> | 8584 | 30-9-2007 | prochloraz cyproconazool |
| <u>Prelude 20 LF</u> | 9540 | 13-12-2007 | Prochloraz |
| <u>Sportak Delta HF</u> | 41278 | 30-9-2007 | prochloraz cyproconazool |
| <u>Sportak Elan</u> | 42263 | 1-1-2004 | Prochloraz |
| <u>Allure F</u> (bloembollen en bolbloemen) | 42264 | 1-1-2004 | Prochloraz folpet |
| <u>MIRAGE PLUS 75 WP</u> | 41242 | 1-8-2004 | Prochloraz folpet |
| <u>Tipter S</u> | 41877 | 1-8-2004 | Prochloraz cyproconazool |
| <u>RIVAL</u> | 40202 | 30-9-1998 | Prochloraz fenpropimorf |
| <u>ALLURE</u> | 9552 | 30-9-1996 | Prochloraz chloorthalonil |
| <u>SPORTAK DELTA</u> | 41070 | 30-9-1996 | Prochloraz cyproconazol |
| <u>PROCHLORAZ 45 VLB</u> | 9684 | 30-9-1996 | Prochloraz |
| <u>AGRICHEM PROCHLORAZ</u> | 41173 | 1-2-1997 | Prochloraz |
| <u>SPORTAK HF</u> | 41279 | 1-2-1997 | Prochloraz |
| <u>HOLLAND FYTO PROCHLORAZ</u> | 40294 | 2-11-1995 | Prochloraz |
| <u>DUO STAR</u> | 40774 | 30-9-1995 | Prochloraz fenpropimorf |
| triflumizool (3) - bestrijding van schimmels op tomaat, komkommer, courgette en bloemen in kassen | | | |
| <u>Rocket EC</u> | 13378 | 1-10-2020 | triflumizool |
| <u>Rocket EC</u> | 43350 | 1-1-2014 | triflumizool |
| <u>Rocket EC</u> | 44066 | 18-3-2009 | triflumizool |

Datum: mei 2013

Opsteller: art. 10.2.e pers gegevens

Vorige bespreking: -

Akkoord secretaris:

C- 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 art. 10.2.e pers g 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 (art. 10.2.e pers. geg.). 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. Constatering 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 waaraan 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 art. 10.2.e pers. geg. (I&M), art. 10.2.e pers. geg. (RIVM), art. 10.2.e pers. geg. (RIVM), art. 10.2.e pers. geg. (VWS) en art. 10.2.e pers. geg. (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.

Bijlage IV Plan van Aanpak Kennis lacune project.

NOTITIE AZOLENRESISTENTIE

Afstemming onderzoeksagenda

Opdrachtgever

Ministerie van VWS, art. 10.2.e pers gegevens.

Coördinatie

RIVM, art. 10.2.e pers gegevens

Vraagstelling

Aan het RIVM is gevraagd een concept onderzoeksagenda op te stellen op het gebied van azolenresistentie bij de schimmel *Aspergillus fumigatus*, in lijn met de brief aan de tweede kamer over dit onderwerp, d.d. 18 februari 2014^a.

Doelstellingen

De te formuleren onderzoeksagenda dient primair gericht te zijn op het creëren van handlingsperspectieven met betrekking tot:

- duurzaam gebruik van triazolen in de landbouw en als biociden;
- het bepalen hoe azolen behouden kunnen blijven als middel voor de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose.

Beleidscontext

Gezien de waargenomen resistentie tegen triazolen bij de schimmel *Aspergillus fumigatus* en de gevolgen daarvan voor de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose is door het ministerie van I&M opdracht gegeven aan Royal Haskoning DHV tot het uitvoeren van een inventarisatie van de huidige stand van kennis met betrekking tot de resistentieproblematiek, de toepassingen van triazolen in Nederland en condities waaronder blootstelling van de schimmel aan triazolen kan plaatsvinden. Daarbij is geconstateerd dat er kennislacunes bestaan met betrekking tot het ontstaan, de verspreiding en de persistentie van resistente stammen van deze schimmel. Het kabinet beoogt in overleg met het RIVM invulling te geven aan het opvullen van deze kennislacunes met het oog op het creëren van een handelingsperspectief ten behoeve van het terugdringen van resistente *Aspergillus*, een duurzaam gebruik van triazolen binnen en buiten de landbouw en behoud van triazolen voor gebruik als geneesmiddel in klinische toepassingen.

Naar aanleiding van het Rapport van Royal Haskoning DHV^b heeft staatsecretaris Mansveld in haar brief aan de Tweede Kamer^a aangegeven welke stappen als wenselijk worden gezien. In lijn met deze brief richt de hier beschreven concept-onderzoeksagenda zich met name op de toepassingen van triazolen in de land- en tuinbouw en als biociden. Hierbij staat centraal of, hoe en in welke mate het gebruik van azolen in de land- en tuinbouw een relatie heeft met het ontstaan van resistentie tegen medische azolen.

Daarenboven wordt specifiek in overleg met het RIVM aangegeven hoe de onderzoeksagenda en de te verwachte resultaten aansluiten bij, en invulling geven aan, de aanbevelingen uit het rapport van Royal Haskoning DHV. Deze notitie raakt aan de eerste vier aanbevelingen uit dit rapport, met name:

1. Onderzoeken van het effect van de selectiedruk door het gebruik van azolen op de populatiedynamiek van resistente stammen in een wildtype schimmel

populatie en het onderzoeken van mogelijke kruisresistentie tussen azolen toegepast in de land- en tuinbouw en voor de medische behandeling van aspergillose. (“*Cost of resistance*” in veld / laboratorium studies; competitie experimenten in het laboratorium, monitoring in het veld, relaties met huidige toepassingsprotocollen en gebruiken). Het onderzoeken van mogelijke kruisresistentie tussen azolen toegepast in de land- en tuinbouw en buiten de landbouw, en voor de medische behandeling van aspergillose.

2. Onderzoeken van de omstandigheden die het ontstaan en de selectie van resistentie in *A. fumigatus* mogelijk maken door veldonderzoek en door experimentele evolutie onder laboratoriumomstandigheden. (Effect van dosis van verschillende fungiciden op de evolutie van (de mate van) resistentie; effect van asexuele sporulatie tijdens blootstelling, wat is de mate van dominantie / recessiviteit van de resistentiemutaties?).

In aanvulling daarop wordt aangegeven dat het wenselijk is inzicht te verkrijgen in,

- mogelijke ‘bronnen’ waar de resistentie zich ontwikkelt (systematisch isoleren / analyseren *A. fumigatus* van verschillende locaties met variërende blootstelling aan azolen).
 - de mate van blootstelling aan azolen die de aanwezigheid van resistente stammen bevordert (*A. fumigatus* is een bodemschimmel: wat is de concentratie in de bodem na toepassing bestrijdingsmiddel op een veld met planten, wat is de persistentie?)
 - bij welk gebruik de kans op nieuwe resistente stammen toeneemt (kan besmetting van de bodem voorkomen worden?).
3. Wanneer onderzoek 1 uitwijst dat reduceren van selectiedruk de prevalentie van resistente schimmels terug kan dringen, zal de bijdrage van het gebruik van biociden producten en gewasbeschermingsmiddelen aan selectiedruk in het milieu moeten worden onderzocht.
 4. Onderzoeken van de relatie tussen azoölfungiciden en de nieuw gevonden mutaties TR₅₃ en TR₄₆/Y121F/T289A in *A. fumigatus* teneinde een beter begrip te krijgen van veel voorkomende resistentiemechanismen.

Tot slot is in deze brief aangegeven dat eerdere onderzoeken betrokken zullen worden bij verdere uitwerking van een onderzoeksagenda. Tevens zal aansluiting gezocht worden bij internationale onderzoeksinitiatieven.

Op de motie Ouwehand (Kamerstuk 27 858, nr. 222^c), reageert het kabinet met een aantal aanvullende stappen^d waaraan de hier te beschreven onderzoeksagenda bij kan dragen. Het betreft met name het aanreiken van aangrijpingspunten voor een mogelijke herbeoordeling van de toegelaten triazolen: *“Aanvullend hierop zal het kabinet aan het Ctgb en het RIVM vragen om een analyse van gewasbeschermingsmiddelen en biociden met de vijf genoemde triazolen te starten en daarbij een risico-inschatting te maken voor het ontstaan en in stand houden van resistente schimmelstammen. Op basis van die analyse zal besloten worden of een formeel herbeoordelingstraject mogelijk dan wel noodzakelijk is.”*

Deze notitie laat buiten beschouwing:

- Een ‘quick scan’ maken van de mogelijkheden om bij de toepassingen van gewasbeschermingsmiddelen of biociden gebruik te maken van andere middelen, zonder triazolen als werkzame stof.

Plan van aanpak

1 Proces

Ten behoeve van het opstellen van een concept-onderzoeksagenda en met in achtneming van de wens om bestaand onderzoek daarbij te betrekken zijn de volgende partijen bijeen gebracht:

- Radboudumc
art. 10.2.e pers gegevens
- Centrum voor Landbouw en Milieu (CLM)
o art. 10.2.e pers gegevens
- Wageningen University and Research centre (WUR)
art. 10.2.e pers gegevens
- Rijk instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
o art. 10.2.e pers gegevens

Het is de intentie van deze partijen om een onderzoeksagenda voor te leggen aan diverse belanghebbenden waaronder de agrarische sector, de industrie, en de medische sector, ten einde draagvlak en bredere betrokkenheid te creëren. Dit aspect is een essentieel onderdeel in de uitvoering van dit onderzoek.

2 Concept-onderzoeksagenda

Hoofdpijnen:

Om de problematiek van resistentie van azolen in het milieu en de medische setting te begrijpen en aan te pakken is er een aantal fundamentele zaken die moeten worden opgehelderd. Dit betreft:

- (i) in kaart brengen van de mate van azool (kruis)resistentie van *A. fumigatus* in zowel milieu als medische settings,
- (ii) het ontstaan van resistentie en welke factoren de waarschijnlijkheid vergroten/ verkleinen,
- (iii) welke factoren de resistentie in stand houden,
- (iv) bepalen van risicofactoren voor azoolresistente *Aspergillus*-ziekten.

Inzicht in deze vier aspecten zal leiden naar een evaluatie van het huidige gebruik van azolen (in zowel de land- en tuinbouw als medisch) en de regulatie daarvan. De onderzoeksagenda zal gefaseerd worden uitgevoerd waarbij na elke fase vastgesteld kan worden of financiering van een volgende fase opportuun is.

Fase I

Doel: het in kaart brengen van bronnen van resistentie.

Stappen:

1. **Selectie van bronnen.** Een aantal expert bijeenkomsten zal worden georganiseerd om een selectie te maken van bronnen die in stap 2 bemonstering zullen ondergaan. De selectie van bronnen zal gebaseerd zijn op de huidige wetenschappelijke inzichten, resultaten van eerdere metingen in het veld en 'expert opinion'. Er zal getracht worden contrasterende bronnen te selecteren dwz vergelijkbare bronnen waar een hoge en lage fungicide druk verwacht mag worden. Deze bijeenkomsten zullen leiden tot de selectie van 10 bronnen die bemonstering zullen ondergaan.
Betrokken partijen: RIVM, ctgb, CLM, Radboudumc, WUR, vertegenwoordigers van relevante sectoren.
2. **Bemonstering van bronnen.** Daadwerkelijke metingen zullen worden verricht op 10 locaties. Om een goed beeld te krijgen worden op elke locatie 5 (grond)monsters afgenomen waarvoor, in geval van bijvoorbeeld bodem- of compostbemonstering, de diepte varieert. De monsters zullen worden onderzocht op de aanwezigheid van *A. fumigatus*. Tot 50 isolaten per locatie zullen worden ingevroren voor nader onderzoek.
Betrokken partijen: CLM, Radboudumc
3. **Analyse van de monsters.** Individuele *A. fumigatus* kolonies zullen worden geïdentificeerd en de gevoeligheid voor bepaalde fungiciden bepaald. De verhouding tussen wild type (gevoelige) en resistente isolaten zal worden bepaald. Tevens zullen de onderliggende mutaties die geassocieerd zijn met azoolresistentie in kaart worden gebracht. Tenslotte zal genetisch onderzoek plaatsvinden naast de fitness van schimmelisolaten afkomstig van contrasterende locaties en belangrijke compensatoire mutaties bepaald. Naast onderzoek aan de schimmel zelf zal op de meetlocaties de aard en concentratie van de fungiciden gemeten worden. De verschillen tussen de contrasterende locaties zal inzicht geven in welke omstandigheden in belangrijke mate bijdragen aan resistentievorming of het onderhouden ervan.
Betrokken partijen: CLM, Radboudumc, WUR.
4. **In kaart brengen van patiënten met azoolresistente aspergillus ziekten.** De verspreiding van patiënten met azoolresistente aspergillusziekten in Nederland zal in kaart worden gebracht door gebruik te maken van databases van ziekenhuislaboratoria die onderdeel zijn van het surveillance netwerk. Hierin is vastgelegd bij welke patiënten een azoolresistente *A. fumigatus* is gekweekt en of er sprake was van aspergillusziekte. De postcode van de patient met azoolresistentie zal worden gebruikt om de verspreiding van gevallen in Nederland in kaart te brengen. Hiermee kan het bestaan van bronnen/hotspots en het belang ervan duidelijk worden gemaakt. Tevens kan deze gegevens gebruikt worden als zgn 'nulmeting' waardoor het effect van eventuele maatregelen, zoals het verminderen / verwijderen van hotspots, kan worden gemeten.
Betrokken partijen: Cib/RIVM, Radboudumc.

Waar relevant wordt afgestemd met internationaal onderzoek, zoals dat in de UK.

Fase II

Doel: Het identificeren van essentiële stappen in resistentievorming

Stappen:

1. **Identificeren van fungiciden die het ontstaan van azoolresistentie mutaties in *A. fumigatus* veroorzaken of onderhouden.** Er zijn 5 azoolfungiciden geïdentificeerd die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van resistentie. Onderzoek zal worden verricht naar de rol van deze en andere fungiciden bij het ontstaan van resistentie mechanismen in de schimmel en het onderhouden daarvan.
2. **Resistentieontwikkeling en compensatiemechanismen in *A. fumigatus* en het belang van de seksuele cyclus.** Het onderzoek richt zich op de schimmel zelf, met name in welk voortplantingsstadium resistentiemutaties kunnen ontstaan en hoe resistente stammen zich kunnen handhaven in het milieu.

Fase III

Doel: Gerichte interventies en meting van effect op resistentie

Op basis van de inzichten opgedaan in fase I en II kunnen gerichte maatregelen worden genomen. De effecten hiervan worden bepaald door gerichte bemonstering en vervolgmeting van gevallen van azoolresistente obv postcodes van patiënten.

Bijlage V: Brief naar STAS I&M.

Briefnummer 201309100111
Behandeld door art. 10.2.e pers gegevens
Telefoonnummer art. 10.2.e pers gegevens
Datum 11 september 2013

Betreft Resistentie van triazolen

Geachte mevrouw Mansveld,

Resistentie van micro-organismen tegen geneesmiddelen kan in de medische zorg een serieus probleem vormen. Om resistentie tegen antibiotica te beperken is beleid ontwikkeld. Resistentie van schimmels tegen fungiciden is echter een opkomend probleem waar nog geen beleid voor is bepaald.

Bij patiënten met een verzwakte afweer kan de schimmel *Aspergillus fumigatus* levensbedreigende infecties veroorzaken. Deze infecties worden nu veelal behandeld met medicijnen die triazolen bevatten. Ook zijn er schimmeldodende middelen (fungiciden) op basis van triazolen die als gewasbeschermingsmiddel, biocide (bijvoorbeeld met fungicide geïmpregneerd hout) of diergeneesmiddel worden toegepast. Microbiologen van het UMC St. Radboud hebben vastgesteld dat er sinds 1998 bij de *Aspergillus* schimmel resistentie tegen triazolen is ontstaan. Een van de mogelijke oorzaken die hiervoor genoemd worden is het gebruik van triazolen buiten de medische toepassingen.

Bevindingen en acties tot nu toe

In oktober 2010 is door NVWA een advies opgesteld ('Resistentie van *Aspergillus fumigatus* tegen azool fungiciden'), waarin aanbevolen werd een onderzoeksprogramma op te zetten. Het RIVM heeft vervolgens in 2012 op verzoek van I&M het rapport 'biociden en resistentie' uitgebracht met een reeks aanbevelingen, o.a. het tegengaan van onjuist gebruik. Ook werd geconstateerd dat resistentieontwikkeling 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 in februari 2013 het rapport 'Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species' gepubliceerd. Tot slot heeft Royal Haskoning DHV in opdracht van I&M onderzocht in hoeverre het gebruik van biociden (en ook aandacht voor gewasbeschermingsmiddelen) met triazolen bijdraagt aan de resistentieontwikkeling in schimmels. Op 6 juni 2013 is het conceptrapport (biociden en resistentieontwikkeling in schimmels) opgeleverd. Naast I&M en Royal Haskoning DHV waren hierbij ook VWS, het RIVM en het Ctgb betrokken.

Resistentie en toelatingen voor gewasbeschermingsmiddelen en biociden

Het Ctgb heeft in 2012 en 2013 de problematiek met het RIVM besproken. Het College is bezorgd over de potentiële rol van biociden en gewasbeschermingsmiddelen in dezen.

Op basis van de beschikbare literatuur en de onderzoeksresultaten tot nu toe is het College echter van mening dat er onvoldoende grond is om tot intrekking van specifieke triazool middelen (biociden en/of gewasbeschermingsmiddelen) over te gaan. Er is momenteel te weinig informatie voorhanden om een eventuele causaliteit vast te stellen tussen het gebruik van triazool middelen en het ontstaan van en/of de instandhouding van de vastgestelde resistentie.

Aangezien de resistentieontwikkeling waarschijnlijk meerdere oorzaken heeft is een brede aanpak noodzakelijk om het gewenste effect te sorteren. Een aanpak alleen op het terrein van het Ctgb zou, tenzij de causaliteit tussen resistentie en het gebruik van biociden of gewasbeschermingsmiddelen duidelijk bewezen wordt, mogelijk als disproportioneel worden gezien. Verder is nationaal beleid alleen niet doelmatig omdat eventuele selectie en verspreiding van resistentie EU-breed of zelfs wereldwijd speelt.

Het Ctgb heeft bij de behandeling van enkele relevante EU-stofdossiers aandacht gevraagd voor deze resistentieproblematiek en zal dit ook blijven doen, maar tot nu toe heeft de EC hier slechts notie van genomen.

Advies

Gelet op de voorhanden informatie is het College bezorgd voor een verdere ontwikkeling van de resistentieproblematiek. Het College adviseert u dan ook om beleid te gaan ontwikkelen op dit vlak:

- Gezien de toepassing van triazolen in vele producten en toepassingen adviseert het College U het resistentieprobleem breed aan te pakken en beleid te formuleren ten aanzien van de verschillende toepassingsgebieden, waaronder dat van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Het Ctgb draagt daar uiteraard graag aan bij, maar samenwerking tussen de betrokken ministeries en met de kennisinstituten RIVM, Centraal Bureau Schimmelcultures, Cbg en UMC St Radboud, is naar ons oordeel noodzakelijk.
- Gezien het internationale karakter van de problematiek adviseert het College u de Europese Commissie aan te sporen de problematiek ook op Europees niveau gezamenlijk door DG SANCO, DG environment en de ECDC te laten onderzoeken en op basis daarvan beleid te ontwikkelen.

Een gelijkkluidende brief is verzonden aan Staatssecretaris Dijkema van het Ministerie van Economische Zaken en Minister Schippers van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Hoogachtend,

De voorzitter van het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden,

Ir. J.F. de Leeuw

Referentielijst:

1. NVWA advies 'Resistentie van *Aspergillus fumigatus* tegen azool fungiciden' (oktober 2010)
2. RIVM rapport 'biociden en resistentie' (2012)
3. ECDC rapport 'Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species' (februari 2013)
4. Royal Haskoning DHV rapport 'biociden en resistentieontwikkeling in schimmels' (draft juni 2013)

Bijlage VI. Verslag van overleg met RIVM en UMC Radboud op 17 dec 2014.

Triazolen overleg dd 17-12-2014 9.30-11.00u Ctgb

aanwezig: art. 10.2.e pers. geg. (RIVM), art. 10.2.e pers. geg. (UMC Radboud), art. 10.2.e pers. geg. (Ctgb), art. 10.2.e pers. geg. (Ctgb).

De volgende zaken zijn besproken

1. Project RIVM-UMC Radboud en CLM over triazolen is nog niet gestart. Het wacht op definitief ja van VWS, dat wordt eind december/begin januari verwacht.
2. UMC Radboud heeft met CLM wel afgelopen jaar een inventarisatie uitgevoerd naar diverse plekken waar resistentie *Aspergillus* aangetroffen zou kunnen worden. Met name in afvalhopen van gepelde bollen is veel resistente *Aspergillus* gevonden. Minder of niet in graanvelden en in stro. Ook in grasmaaisel ed wordt resistente *Aspergillus* aangetroffen. Het composteringsproces bij wat hogere temperaturen inactieveert de schimmel. Volledige rapport wordt door art. 10.2.e pers. geg. (Aktie art. 10.2.e pers. geg.) rondgestuurd. NB! Is onder embargo aan de projectpartners vanwege de persgevoeligheid.
3. De verbreding van de scope to alle azolen uit de G1-groep van de FRAC (zie notitie Ctgb) wordt door alle partijen als waardevol gezien en zal de basis zijn voor het vervolg onderzoek naar de resistentiebron en hotspots die tot resistentie kunnen hebben geleid.
4. Ten aanzien van het soortsbegrip van *Aspergillus fumigatus* wordt vastgesteld dat het één soort betreft met een breed en opportunistisch gedrag en dat er voor zover bekend geen pathotypes zijn die zich specialiseren op mensen, dieren of gewasresten.
5. Ten aanzien van het gebruik van Clinafarm Smoke een Spray voor desinfectie van kuikenbroederijen wordt afgesproken dat het Ctgb navraag zal doen waarom dit middel (dat overigens in België en Duitsland nog verkrijgbaar is voor behandeling van Aspergillosis in vogels) in 1995-1998 van de markt is gehaald en of dit te maken had met resistentieproblemen (Aktie Ctgb)
6. Het eerste optreden van resistentie in *Aspergillus* in NL is terug te rekenen tot 1998. Een tweede mutatie stamt uit 2009. In Turkije is nu ook resistentie aangetoond. daar blijkt het eerste geval uit 2000 te dateren. In België is de situatie vergelijkbaar met NL. Ook in Frankrijk en Engeland is resistentie aangetroffen.
7. Er is een vraag van art. 10.2.e pers. geg. over de stabiliteit van residuen van azolen. Het Ctgb zal bij hun residu specialisten navragen hoe het zit en welke residuen voorkomen en hoe die persistent zijn in het milieu en op voedsel en gewasresten. (Aktie Ctgb).
8. Het RIVM heeft toegang tot de analyses van residuen van bestrijdingsmiddelen door de NVWA en zal nakijken in hoeverre azolen veel voorkomen als residuen op groente en fruit (Aktie RIVM). Imazalil is iig een bekende stof die vaak wordt aangetroffen.
9. De route door het preventief behandelen van citrusvruchten en ander fruit met (tri)azolen om rot door schimmels te voorkomen wordt als mogelijk belangwekkend gezien. Het verdient aanbeveling om in het onderzoeksproject ook het daadwerkelijk voorkomen van (resistente) *A. fumigatus* op dit fruit of op de fruitresten in de compost of groente en fruitafval te onderzoeken (Aktie projectgroep).

10. Het verdient aanbeveling het gebruik en toelating van azolen in de EU en in landen waar groente- en fruit worden geïmporteerd te onderzoeken en in kaart te brengen (**Aktie projectgroep/Ctgb**).
11. Er is een artikel van een Zwitsers onderzoek dat gaat over de hot-spots waar resistentie snel kan ontstaan. art. 10.2.e p. zal dit rondsturen (**Aktie** art. 10.2.e pers. geg.).
12. Er zijn maatregelen mogelijk bij toelating van middelen om resistentieontwikkeling van schimmels en in bijzonder *Aspergillus* te voorkomen. Verplichte afwisseling van gebruik van middelen met een ander werkingsmechanisme is daarvan een van de belangrijkste. Het is een overweging waard te bezien of het Ctgb in de toekomst of vanaf nu uit voorzorg al zo'n resistentiemanagement strategie op moet nemen bij middelen op basis van stoffen uit de G1 groep van de FRAC-lijst. Wel dient dan ook bezien te worden dat deze middelen en de verplichte alternatieven die ter afwisseling worden gebruikt ook werkzaam zijn tegen al-dan-niet resistente *A. fumigatus* (**Aktie Ctgb**). Dit wordt normaal niet getest omdat *A. fumigatus* geen doelorganisme, is maar wellicht kunnen/moeten deze toetsen in de toekomst als aanvullende eisen worden gesteld.
13. De azolen worden elke 10-jaar herbeoordeeld in het EU-programma en dan worden vervolgens ook de toelating en van middelen herbeoordeeld. Het Ctgb zal nagaan wanneer de actieve stoffen uit G1 groep van Azolen voor herbeoordelen in aanmerking komen. (**Aktie Ctgb**).
14. Conclusie is dat het onderzoek naar de "hot spots" en resistentiebron door de Ctgb update van gebruikte azolen alleen maar breder is geworden en dat het nu niet duidelijk is waar de meest waarschijnlijke hot spots zijn. Er zal een bredere monitoring plaats moeten vinden om hier meer over te kunnen zeggen.
15. In het vervolgonderzoek naar azolen zullen ook andere partijen als LTO en de (dier)geneesmiddelen toelating (CBG) moeten worden betrokken. Binnen het RIVM is ook kennis aanwezig over azolen in diergeneesmiddelen, daar kan een overzicht van worden gemaakt (**Aktie RIVM**).
16. Er is een voorbeeld uit het niet meer toepassen van selectiedruk op een pathotype van *Phytophthora* waarna dit pathotype binnen twee jaar was verdwenen. Vraag is hoe dat zou gaan met *Aspergillus*.
17. Als het project is goedgekeurd zal het RIVM initiatief nemen to een startoverleg met alle betrokken partijen. (**Aktie RIVM**)