

Datum: 25 maart 2015

Opsteller: art. 10.2.e pers. geg. ,
art. 10.2.e pers. geg.

Vorige bespreking: 273.I.5

Akkoord secretaris:

C-275.I.10 Herbeoordeling risico's van triazolen gebruik voor *Aspergillus* resistentie.

Samenvatting

De vervolgnotitie is op de volgende punten aangepast tov de originele notitie van januari 2015:

1. er is een consultatie geweest van de notitie bij het kennislacune projectteam en de opmerkingen en overwegingen zijn in deze notitie verwerkt.
2. nieuwe kennis van het recente colloquium is beoordeeld of dit het kennislacune heeft verminderd.
3. de structuur van de notitie is aangepast nav commentaar College en RIVM dat de notitie te herhalend en verwarrend was.
4. Er is een juridische analyse aan de notitie toegevoegd.

Punten 1, 2 en 4 zijn met blauwe font te onderscheiden van de oude notitie.

Wijzigingen aangebracht nav punt 3 zijn niet zichtbaar gemaakt via font of arcering.

Aangezien de notitie waarschijnlijk als bijlage voor de brief aan de staatssecretaris wordt verstuurd, wordt de notitie in zijn geheel opnieuw voorgelegd aan het College

Biociden en gewasbeschermingsmiddelen zouden een mogelijke rol kunnen spelen in het ontstaan en bij de instandhouding van resistente *Aspergillus fumigatus* 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 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, CLM, WUR 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. Deze kennis is essentieel voor het nemen van effectieve maatregelen. Indien duidelijk is dat de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen en/of biociden een belangrijke bijdrage levert 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 gevonden in de geactualiseerde stand van zaken voor het Ctgb om het eerder ingenomen standpunt van mei 2013 te herzien. Naar aanleiding van de consultatie bij het kennislacuneprojectteam, hebben RIVM en WUR aangegeven dat zij zich in bovenstaande advies / conclusie kunnen vinden.

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 gevonden worden. 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*.

Doel notitie

Deze notitie geeft invulling voor de vraag van het kabinet aan het Ctgb en het RIVM gevraagd om een analyse van gewasbeschermingsmiddelen en biociden te starten en een risico inschatting te maken voor het ontstaan en in stand houden van resistente schimmelstammen door het gebruik van deze middelen.

Er is reeds een analyse van Royal HaskoningDHV 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.

Kennislacune project

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 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 hoofdlijnen van het project zijn om dit te bewerkstelligen:](#)

- (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.

Dit onderzoek is inmiddels van start gegaan met een expertworkshop die tot doel had om vast te stellen op welke locaties monsters genomen kunnen worden voor verdere analyse van aanwezige middelen en aanwezige *Aspergillus*.

Rol Ctgb

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 het ontstaan en/of behoud van resistentie.

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 nauw verwante imidazolen en andere stoffen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Imazalil is al eerder onderzocht door het Radboud UMC (Snelders et al., 2012) en blijkt kruisresistentie tegen medische triazolen te veroorzaken. 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 breder gekeken naar alle actieve stoffen die een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben met de 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 biosynthese) 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.

Ten opzichte van de analyse van Royal HaskoningDHV is het aantal werkzame stoffen die aandacht verdienen vanwege 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	Profes-sioneel	Parti-culier	Gebruik	Profes-sioneel (1)	Parti-culier (1)	Gebruik
bromuconazool*	-	-	-	- (+ 1)	-	granen
difenoconazool*	-	-	-	10 (+ 5)	-	granen, aardappel, kool, wortel, prei, koolzaad, appels en peren, bospeen, asperge, bieten, sierplanten, rozen, struiken
epoxiconazool*	-	-	-	14 (+ 1)	-	granen, maïs, graszaad, bieten
propiconazool*	12 (+10)	3	Houtverduur-zaming	3 (+ 3)	-	granen, graszaad, maïs, potplanten, perkplanten, boomkwekerij
Tebuconazool*	5	-	Houtverduur-zaming, textiel bescherming	12 (+11)	1 (+2)	granen
azaconazool	- (+25)	-	Houtverduur-zaming	- (+ 3)	-	wondafdekmiddel, groeiregulator
cyproconazool	-	-	-	2 (+5)	-	granen
metconazool	-	-	-	2	-	graszoden & golfterreinen
penconazool	-	-	-	1 (+ 2)	-	fruit, kasteelten
prothioconazool	-	-	-	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, naooogst 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

Biociden				Gewasbeschermingsmiddelen		
Stof	Profes-sioneel	Parti-culier	Gebruik	Profes-sioneel (1)	Parti-culier (1)	Gebruik
						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. Twee producten op basis van imazalil zijn in het verleden specifiek gebruikt ter voorkoming en bestrijding van aspergillose in pluimvee.

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 er 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. 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 heeft de mogelijkheid om residugegevens van geïmporteerd fruit te onderzoeken op basis van de meetgegevens van de NVWA zoals die zijn opgeslagen in de KAP database.. Het onderzoeksconsortium zal bij de keuze van meetlocaties vast stellen of er geïmporteerde goederen geanalyseerd zullen worden.

2. juridisch kader

In bijlage VII is de volledige analyse te vinden met bijbehorende wetteksten.

Algemeen - causaliteit

Causaliteit is een wetenschappelijke discussie. Wat daarbij wel betrokken kan worden, is dat een ingreep eerder gerechtvaardigd is naarmate de risico's groter zijn.

Biociden

De triazolen zijn als biocide werkzame stof beoordeeld in Europa en hebben een plaatsingsbesluit gekregen.

Alle toegelaten biociden op basis van deze werkzame stoffen zijn allen ge(her)registreerd onder de BPD of BPR. Mogelijk ingrijpen in de bestaande toelatingen van deze middelen en van deze middelen valt dus in het toetsingskader van de BPR.

Een bevoegde autoriteit (Ctgb) kan op basis van artikel 48 BPR toelatingen intrekken of wijzigen. In artikel 48 wordt expliciet verwezen naar de toelatingsvoorwaarden van artikel 19. Indien het College in een latere fase concludeert dat er een onaanvaardbaar risico is voor de menselijke gezondheid door resistente *Aspergillus fumigatus* en het middel bijdraagt aan dit risico dan wordt er niet meer voldaan aan de eisen conform Artikel 19 lid 1.

Gewasbeschermingsmiddelen

De mogelijkheden voor een bevoegde autoriteit om in te grijpen of bestaande toelatingen te wijzigen zijn in artikel 44 en 71 van de qgewasbeschermingsverordening vastgelegd:

- i) Reguliere procedure artikel 44 Verordening (EG) 1107/2009
- ii) Noodmaatregel artikel 69-71 Verordening (EG) 1107/2009
- iii) Als er aanvraag tot verlenging/herregistratie voorligt: Afwijzen op basis van artikel 29 Verordening (EG) 1107/2009 of (CMS) artikel 36, tweede of derde lid of artikel 1, vierde lid (voorzorgsbeginsel).

Causaliteit is een wetenschappelijke issue. Wat daarbij wel betrokken kan worden, is dat een ingreep eerder gerechtvaardigd is naarmate de risico's groter zijn. Er hoeft geen sluitend bewijs te worden geleverd door het Ctgb, zeker niet als artikel 44 als juridische basis wordt verkozen.

Er kan worden verdedigd dat maatregelen in verband met resistentie van niet-doelwit soorten, waardoor een risico voor de mens ontstaat, teruggebracht kunnen worden tot de Uniforme Beginselen.

3. 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. Het Radboud UMC heeft 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 geïnactiveerd (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 HaskoningDHV uit 2013. De resistentie in NL is voor het eerst gevonden 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 dat als mogelijke bron gezien kunnen worden voor het ontstaan en in stand houden van de resistentie dan is onderzocht in het Royal HaskoningDHV rapport. Uit de huidige 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. Het onderzoek van Ctgb richt zich op biociden en gewasbeschermingsmiddelen en deels geïmporteerde goederen die zijn behandeld met deze middelen. De huidige inventarisatie is dus niet volledig voor alle azolentoepassingen in de industrie en maatschappij. Het is wel noodzakelijk dat in het kennislacune-project een volledig beeld wordt gekregen van alle toepassingen van de azolen.

Colloquium KNAW – triazolen

Het colloquium over triazolen gaf een stand van zaken aangaande kennis over resistentie ontwikkeling van *Aspergillus*. De informatie onderstreepte de complexiteit van het vraagstuk. De presentaties gaven geen nieuwe inzichten om bovenstaande kennislacune actualisatie te herzien. Het colloquium heeft wel nieuwe relevante kennis aangedragen voor het kennislacuneproject.

4. Analyse van de geactualiseerde kennis

De inventarisatie toont aan dat (tri)azolen 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 mogelijke routes waardoor azolenresistente *Aspergillus* zich zou kunnen ontwikkelen in de menselijke 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.

Analyse – resistentiebron

Vraag is waar en door welk gebruik van welke stoffen de resistentie tegen azolen is ontstaan in *Aspergillus fumigatus*. Als de condities die tot resistentie hebben geleid bekend zijn kunnen gerichte maatregelen genomen worden om bepaald gebruik of bepaalde stoffen in gebruik te beperken en zo het ontstaan van (nieuwe) resistentie te minimaliseren.

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.

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 mogelijk 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.

Daarnaast kunnen het gebruik in bloembollen, sierteeltgewassen en (glas)groenten een bijdrage leveren aan resistente *Aspergillus* stammen in de menselijke omgeving. Deze routes zijn mogelijk groter dan het gebruik in graan of in de houtverduurzaming. Deze kennis is ingebracht in het kennislacune project van het RIVM, CLM, WUR en UMC Radboud naar de resistentie- en verspreidingsbronnen. 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.

De plekken waar een meer dan gemiddelde hoeveelheid resistente *Aspergillus* wordt aangetroffen worden in het kennislacune onderzoek aangeduid als "hot spots". Als er "hot spots" gevonden worden, zoals composthopen, lenen deze zich voor verder onderzoek naar ontstaan, behoud en verspreiding van resistente *Aspergillus*.

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. Besmetting van mens op mens lijkt erg onwaarschijnlijk, de resistente stam verspreid zich niet vanuit een besmet persoon maar mensen raken besmet vanuit de omgeving, waar resistente stammen voorkomen. 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 voor de resistente stam om zich stand te kunnen houden in het milieu.

Om effectieve maatregelen te kunnen nemen is het belangrijk om te weten hoe resistente populaties op resistentiemanagement mogelijk 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.

5. Advies College - is actualisering van het Ctgb beleid op dit moment noodzakelijk?

Beleidsstandpunt Ctgb - 2013

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 en 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, CLM, WUR 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. Deze kennis is essentieel voor het nemen van effectieve 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 gevonden in de geactualiseerde stand van zaken voor het Ctgb om het eerder ingenomen standpunt te herzien.

Overwegingen van kennisinstituten uit consultatie:

RIVM en WUR hebben een reactie gegeven naar aanleiding van de consultatie bij het kennislacune projectteam. Beide partijen kunnen zich vinden in het advies voor het College. Wel zijn er enkele redactionele en inhoudelijke nuanceringen voorgesteld en één overweging: het RIVM geeft ter overweging mee dat het Ctgb bij nieuwe toelatingen wellicht kan kijken naar de aard van de toepassing en daarbij een rem zetten op preventief gebruik.

Advies College over preventief gebruik

Het advies aan het College is om deze overweging los te koppelen van het triazolen herbeoordelingstraject en mee te nemen in het traject van geïntegreerd pest management. Middelen voor schimmelbestrijding worden met name preventief ingezet.

Houtverduurzaming, fruitbehandeling, boldompeling en veldtoepassingen worden en ter voorkoming van schimmelaantasting ingezet. De inzet van schimmelbestrijdingsmiddelen zou mogelijkerwijs minder preventief kunnen worden ingezet met behulp van geïntegreerd pest management. De inzet van geïntegreerd pest management in toelatingsbeleid is een algemeen vraagstuk. De bestrijding van schimmel zou binnen de discussie rond geïntegreerd pest management als vraagstuk kunnen worden ingediend.

Opvolging

a. Brief Staatssecretaris EZ, VWS en I&M

De notitie zal in maart/april 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.

b. input Ctgb in project kennislacune

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.

c. De bestrijding van schimmel binnen de discussie rond geïntegreerd pest management als vraagstuk indienen.

Citaties:

Royal HaskoningDHV 2013 Resistentieontwikkeling van *Aspergillus fumigatus* tegen triazolen door gebruik van biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Royal HaskoningDHV rapport 9X5052/R0001/902285/Nijm

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 (erg11/cyp51)	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 cyp51 (erg 11) gene, e.g. V136A, Y137F, A379G, I381V; cyp51 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						
			triazolinthiones							
			G2:	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 reduc-tase, C4- de-methylation (erg27) (SBI: Class III)			hydroxyanilides	fenhexamid	Low to medium risk. Resistance management required.	17
							amino-pyrazolinone	fenpyrazamine		
			G4:	squalene-epoxidase in sterol biosynthesis (erg1) (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)azolonen 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 triazolonen</u>				
bromuconazool	-	-	- + 1 vervallen in 2001	-
difenoconazool	-	-	10 (6) + 5 vervallen 2005-2011	-
epoxiconazool	-	-	14 (12) + 1 vervallen 2006	-
propiconazool	12* (12) + 10 vervallen 1995-2013	3*	3 (2) + 3 vervallen 1998-2003	-
tebuconazool	5 (4)	-	12 (13) + 11 vervallen 1998-2014	1 (3) +2 vervallen 2014
<u>Andere triazolonen</u>				
azaconazool	0 +25 vervallen 1995-2003	-	0 + 3 vervallen 1998-2003	-
bromuconazool	-	-	1	-
cyproconazool	-	-	2 +5 vervallen 1996-2007	-
metconazool	-	-	2	-
penconazool	-	-	1 + 2 vervallen 1999-2009	-
prothioconazool	-	-	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
Embadecor	13825	31-03-2020	3-jood-2-propynylbutylcarbamaat propiconazool
Embadecor 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
WOCOSEN 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-propynylbutyl carbamaat tebuconazole
Sikkens Cetol WP 562	14412	31-03-2020	Propiconazool 3-jood-2-propynylbutyl carbamaat
Woodlife HL 50	12107	18-10-2013	propiconazool
WOCOSEN S	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
Aidol 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	11378	31-8-1995	Propiconazool

<u>DEFENSIEF</u>			
<u>DEFENCE 12-OL</u>	40726	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)carbonaathydroxide
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			
<u>Embasol Combi</u>	41615	4-5-2004	azaconazool permethrin
<u>Embadecor</u>	41623	4-5-2004	azaconazool
<u>ITOX Combi</u>	9707	4-5-2004	azaconazool deltamethrin
<u>CONSERDUC DC</u>	9852	4-5-2004	azaconazool deltamethrin
<u>AIDOL 300 SL</u>	41008	4-5-2004	azaconazool + 2 quat's
<u>Impraline Defensief 35 SL</u>	41138	4-5-2004	azaconazool + 2 quat's
<u>Aidol Combi</u>	41880	4-5-2004	azaconazool deltamethrin
<u>Defence Combi</u>	9576	4-5-2004	azaconazool deltamethrin
<u>Defence 300 SL</u>	40632	4-5-2004	azaconazool + 2 quat's
<u>Defence 35 SL</u>	41137	4-5-2004	azaconazool + 2 quat's
<u>XYLADECOR</u>	9885	8-12-1997	azaconazool
<u>DEFENCE ANTI- STAIN</u>	40626	31-8-1997	azaconazool carbendazim
<u>DEFENCE COMBI 300</u>	41018	30-8-1997	azaconazool deltamethrin quat
<u>AIDOL COMBI</u>	9807	4-3-1997	azaconazool deltamethrin
<u>XYLAMON PBA</u>	9796	4-6-1996	azaconazool
<u>RODEWOD 50 SL</u>	9599	29-1-1997	azaconazool

PROTEX AD 87	9709	21-4-1997	azaconazool deltamethrin
PROTEX GREENSHIELD T	10267	1-5-1997	azaconazool
PROTEX GREENSHIELD H	10268	1-1-1997	azaconazool
BASIMENT AZ	9797	22-3-1996	azaconazool
BASIMENT 550	10706	1-10-1995	Azaconazool quat
LA ALFA 200	10862	31-8-1995	azaconazool deltamethrin
LA GAMMA 300	10861	31-8-1995	azaconazool
XYLAMON COMBI A	10080	14-7-1998	azaconazool permethrin
CONSERDUC COMBI	10787	1-7-1998	azaconazool permethrin
Imazalil (1) - schimmelbestrijding in opslagruimten o.a. voor voedingsmiddelen zoals fruit			
GONMO Smoke Generator	12050	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-ace	11688	01-11-2001	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	13229	31-12-2013	difenoconazool
BUDGET DIFENCONAZOOL-250 EC	12690	31-1-2010	difenoconazool
Score 10-WG	12497	31-12-2013	difenoconazool
Score 250-EC	13176	1-1-2010	difenoconazool
SCORE 10-WP	11544	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
Optimo	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
Clint 500 EC	11584	4-12-2003	propiconazool fenpropimorf
Imex Bild	10719	25-1-2003	propiconazool
TILT GEL 62,5 GL	11042	4-10-1998	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
Pokon-Schimmel-Stop	12768	01-04-2015	tebuconazool
ROSACUR-SPRAY	12693	01-04-2015	tebuconazool
Matador	12015	09-09-9999	tebuconazool triadimenol
NATIVO	13211	01-07-2019	trifloxystrobin tebuconazool
Rosacur Pro	12931	30-1-2014	tebuconazool
Raxil T	12701	4-1-2013	tebuconazool

<u>Horizon</u>	41125	30-1-2012	tebuconazool
<u>Horizon-vloeibaar</u>	42473	40-8-2007	tebuconazool
<u>AA ROSAN Nieuw</u>	42475	6-8-2004	tebuconazool
<u>PANOCTINE TC</u>	41583	4-10-2004	tebuconazool
<u>RAXIL G</u>	41574	15-9-1999	tebuconazool
Andere triazolen uit FRAC-lijst			
azaconazool (3) - wondafdekmiddel of groeiregulator			
<u>NECTEC PASTA</u> (wondafdekmiddel)	40794	25-7-2003	azaconazool imazalil
<u>AA WONDADFDEKMIDDEL</u>	42189	25-7-2003	azaconazool imazalil
<u>SIOSAN CONCENTRAAT</u> (groeiregulator)	40702	30-9-1998	azaconazool imazalil
bromuconazool (1)			
<u>Granit ACE-00</u>	41688	04-11-2004	bromuconazool fenpropimorf
cyproconazool (7) - gebruik als fungiciden in graan			
<u>Priori Xtra</u>	12762	31-05-2015	cyproconazool azoxystrobin
<u>Sphere</u>	12602	31-05-2015	cyproconazool trifloxystrobin
<u>Caddy</u>	41074	29-9-2007	cyproconazool
<u>Sportak-Delta HF</u>	41278	30-9-2007	cyproconazool prochloraz
<u>Tiptor 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			
<u>CARAMBA</u>	12746	01-07-2020	metconazole
<u>Osiris</u>	13908	31-12-2019	metconazole epoxiconazool
penconazool (3) - gebruik tegen meeldauw en schurft in fruit en kasteelten			
<u>Topza 100 EC</u>	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>Bariton Ultra</u>	12814	1-1-2014	Prothioconazool fluoxastrobin
<u>Budget Profluoxa</u>	13245	31-1-2014	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 pootaardappelen, 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, Aspergillosis 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>Lirotect 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>	41326	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>	40791	25-7-2003	imazalil azaconazool
<u>LUXAN BOOMWONDSPRAY</u>	41383	25-7-2003	imazalil
<u>AA WONDAFDEKMIDDEL</u>	42189	25-7-2003	imazalil azaconazool
<u>MAGNATE 20 EC</u>	41468	1-1-2003	imazalil
<u>PANOCTINE PLUS</u>	41478	1-10-2001	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 iprodon
<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>	41703	1-10-1998	imazalil thiabendazool
<u>BERET SPECIAAL 060 FS</u>	41431	15-8-1997	imazalil feniclonil
<u>CLINAFARM SPRAY</u>	40031	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</u>	8555	9-9-9999	prochloraz

(Champignons en bloemisterij)			
<u>Allure vloeibaar (bloembolgewassen en bloemknolgewassen)</u>	11585	9-9-9999	prochloraz chloorthalonil
<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 PROCHLORAZ 45 EW (bloembollen en bolbloemen)</u>	12543	9-9-9999	prochloraz
<u>MIRAGE 45 EC</u>	11099	5-4-2013	prochloraz
<u>Prelude 20 LF</u>	13214	31-12-2012	prochloraz
<u>BUDGET PROCHLORAZ 46 WP</u>	12914	31-1-2010	prochloraz
<u>Sportak</u>	8581	30-9-2007	prochloraz cyproconazool
<u>Prelude 20 LF</u>	9540	13-12-2007	Prochloraz
<u>Sportak-Delta HF</u>	11278	30-9-2007	prochloraz cyproconazool
<u>Sportak-Elan</u>	12263	1-1-2004	Prochloraz
<u>Allure-F (bloembollen en bolbloemen)</u>	12264	1-1-2004	Prochloraz folpet
<u>MIRAGE-PLUS 75 WP</u>	11242	1-8-2001	Prochloraz folpet
<u>Tipter-S</u>	11877	1-8-2001	Prochloraz cyproconazool
<u>RIVAL</u>	10202	30-9-1998	Prochloraz fenpropimorf
<u>ALLURE</u>	9552	30-9-1996	Prochloraz chloorthalonil
<u>SPORTAK-DELTA</u>	11070	30-9-1996	Prochloraz cyproconazol
<u>PROCHLORAZ 45-VLB</u>	9684	30-9-1996	Prochloraz
<u>AGRICHEM PROCHLORAZ</u>	11173	1-2-1997	Prochloraz
<u>SPORTAK HF</u>	11279	1-2-1997	Prochloraz
<u>HOLLAND-FYTO PROCHLORAZ</u>	10294	2-11-1995	Prochloraz
<u>DUO-STAR</u>	10771	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>Recket EC</u>	13350	1-1-2014	triflumizool
<u>Recket EC</u>	11066	18-3-2009	triflumizool

Bijlage III Collegenotitie van mei 2013. 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 art. 10.2.e pers. gegevens 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 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 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 staatssecretaris 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 azoolfungiciden 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
 - o 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)
 - o art. 10.2.e pers gegevens
- Rijksinstituut 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:

- (v) in kaart brengen van de mate van azool (kruis)resistentie van *A. fumigatus* in zowel milieu als medische settings,
- (vi) het ontstaan van resistentie en welke factoren de waarschijnlijkheid vergroten/verkleinen,
- (vii) welke factoren de resistentie in stand houden,
- (viii) 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 (ook verzonden naar EZ en VWS).

Briefnummer 201309100111
Behandeld door art. 10.2.e pers gegevens
[Redacted]
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 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.

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 Paul Verweij 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. Paul zal dit rondsturen (**Aktie** art. 10.2.e pers gegevens).
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**)

Bijlage VII Juridische analyse

Algemeen - causaliteit

Causaliteit is een wetenschappelijke discussie. Wat daarbij wel betrokken kan worden, is dat een ingreep eerder gerechtvaardigd is naarmate de risico's groter zijn.

biociden

De triazolen zijn als werkzame stof beoordeeld in Europa en hebben een plaatsingsbesluit gekregen. Alle toegelaten middelen op basis van deze werkzame stoffen zijn allen ge(her)registreerd onder de BPD of BPR. Mogelijk ingrijpen in de bestaande toelatingen van deze middelen en van deze middelen valt dus in het toetsingskader van de BPR.

Een bevoegde autoriteit (Ctgb) kan op basis van artikel 48 toelatingen intrekken of wijzigen. In artikel 48 wordt expliciet verwezen naar de toelatingsvoorwaarden van artikel 19. Indien het College in een latere fase concludeert dat er een onaanvaardbaar risico is voor de menselijke gezondheid door resistente *Aspergillus fumigatus* en het middel bijdraagt aan dit risico dan wordt er niet meer voldaan aan de eisen conform Artikel 19 lid 1.

:

Artikel 48 - Intrekking of wijziging van een toelating

1. Onverminderd artikel 23 trekt de bevoegde autoriteit van een lidstaat, of, in het geval van een toelating van de Unie, de Commissie, te allen tijde een door haar verleende toelating in of wijzigt die, indien zij van oordeel is dat:

- a) er niet wordt voldaan aan de vereisten van artikel 19 of, indien van toepassing, van artikel 25;*
- b) de toelating is verstrekt op basis van onjuiste of misleidende informatie; of*
- c) de houder van de toelating zijn verplichtingen uit hoofde van de toelating of deze verordening niet nakomt.*

2. Indien een bevoegde autoriteit, of, in het geval van een toelating van de Unie, de Commissie, een toelating wil intrekken of wijzigen, stelt zij de houder van de toelating daarvan in kennis en biedt zij hem de gelegenheid om binnen een vastgestelde termijn opmerkingen te maken of aanvullende informatie in te dienen. De beoordelende bevoegde autoriteit, of, in geval van een toelating van de Unie, de Commissie, houdt bij het opstellen van het definitieve besluit terdege rekening met deze opmerkingen.

Artikel 19 lid 1 a, b.

1. Een biocide, met uitzondering van biociden die in aanmerking komen voor de vereenvoudigde toelatingsprocedure overeenkomstig artikel 25, wordt alleen toegelaten als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) de werkzame stoffen zijn voor de betrokken productsoort goedgekeurd en er wordt voldaan aan alle voor die werkzame stoffen vermelde voorwaarden;*
- b) overeenkomstig de gemeenschappelijke beginselen voor de beoordeling van dossiers betreffende biociden van bijlage VI is vastgesteld dat het biocide, mits gebruikt conform de toelating en rekening houdend met de in lid 2 van dit artikel genoemde factoren, voldoet aan de volgende criteria:*
 - i) het biocide is voldoende werkzaam;*
 - ii) het biocide heeft geen onaanvaardbare effecten op de doelorganismen, zoals onaanvaardbare resistentie of kruisresistentie of geeft geen aanleiding tot onnodig lijden en pijn bij gewervelde dieren;*
 - iii) **het biocide heeft noch als zodanig, noch via zijn residuen, onmiddellijke of uitgestelde onaanvaardbare effecten op de gezondheid van mensen of dieren, waaronder die van kwetsbare groepen, rechtstreeks of via drinkwater, levensmiddelen, diervoeder of lucht, noch via andere, indirecte effecten;***
 - iv) iv) het biocide heeft noch als zodanig, noch via zijn residuen onaanvaardbare effecten op het milieu, met name gelet op de volgende aspecten:*
 - lot en verspreiding van het biocide in het milieu;*
 - verontreiniging van oppervlaktewateren (met inbegrip van estuaria en mariene wateren), grondwater en drinkwater, lucht en bodem, rekening houdend met verontreiniging op plaatsen die ver van de plaats van gebruik liggen, als gevolg van vervoer over lange afstanden;*
 - effecten van het biocide op niet-doelorganismen;*
 - effecten van het biocide op de biodiversiteit en het ecosysteem;*

gewasbeschermingsmiddelen

De mogelijkheden voor een bevoegde autoriteit om in te grijpen of bestaande toelatingen te wijzigen zijn in artikel 44 en 71 vastgelegd:

- iv) Reguliere procedure artikel 44 Verordening (EG) 1107/2009*
- v) Noodmaatregel artikel 69-71 Verordening (EG) 1107/2009*
- vi) Als er aanvraag tot verlenging/herregistratie voorligt: Afwijzen op basis van artikel 29 Verordening (EG) 1107/2009 of (CMS) artikel 36, tweede of derde lid of artikel 1, vierde lid (voorzorgsbeginsel).*

Causaliteit is een wetenschappelijke issue. Wat daarbij wel betrokken kan worden, is dat een ingreep eerder gerechtvaardigd is naarmate de risico's groter zijn. Er hoeft geen sluitend bewijs te worden geleverd door het Ctgb, zeker niet als artikel 44 als juridische basis wordt verkozen.

Op basis van het onderstaande (waarbij het "Bovendien.." uit artikel C.2.4.1.3 belangrijk is) kan worden verdedigd dat maatregelen in verband met resistentie van niet-doelwit soorten, waardoor een risico voor de mens ontstaat, teruggebracht kunnen worden tot de Uniforme Beginselen.

in deel A:

"A. INLEIDING

1. De in deze bijlage nader uit te werken beginselen moeten ervoor zorgen dat evaluaties van gewasbeschermingsmiddelen en beslissingen over toelating ervan, voor zover het om chemische preparaten gaat, van dien aard zijn dat alle lidstaten bij de toepassing van de in artikel 29, lid 1, onder e), juncto artikel 4, lid 3, en artikel 29, lid 1, onder f), g) en h), van Verordening (EG) nr. 1107/2009 vastgestelde eisen een hoge mate van bescherming van de gezondheid van mens en dier en van het milieu bereiken.

2. Bij de evaluatie van aanvragen en het verlenen van vergunningen, moeten de lidstaten:

a) — ervoor zorgen dat het ingediende dossier uiterlijk op het tijdstip van de voltooiing van de evaluatie ten behoeve van de besluitvorming voldoet aan de in de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 (1) van de Commissie gestelde eisen, onverminderd, voor zover relevant, het bepaalde in de artikelen 33, 34 en 59 van Verordening (EG) nr. 1107/2009;

— ervoor zorgen dat de verstrekte gegevens aanvaardbaar zijn uit het oogpunt van kwantiteit, kwaliteit, samenhang en betrouwbaarheid, en toereikend zijn om het dossier deugdelijk te kunnen evalueren;

— voor zover relevant, de redenen evalueren die de aanvrager aanvoert voor het achterwege laten van bepaalde gegevens;

b) rekening houden met de gegevens over de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel als bedoeld in de bijlage bij Verordening (EU) nr. 544/2011 (2) van de Commissie die zijn verstrekt voor het verkrijgen van goedkeuring voor de werkzame stof krachtens Verordening (EG) nr. 1107/2009, en met de resultaten van de evaluatie van die gegevens, onverminderd, voor zover relevant, het bepaalde in artikel 33, lid 3, en de artikelen 34 en 59 van die verordening;

c) rekening houden met andere relevante technische en wetenschappelijke informatie waarover zij redelijkerwijs kunnen beschikken in verband met de werking van het gewasbeschermingsmiddel of de mogelijke nadelige effecten van het gewasbeschermingsmiddel zelf of de componenten of residuen daarvan."

in deel B (evaluatie):

"1. Algemene beginselen

1.1. De lidstaten evalueren de in deel A, punt 2, bedoelde informatie overeenkomstig de stand van wetenschap en techniek; zij moeten met name:

a) voor elke toepassing waarvoor om toelating wordt verzocht, de resultaten op het gebied van werkzaamheid en fytoxiciteit van het gewasbeschermingsmiddel beoordelen, en

b) de aan het gewasbeschermingsmiddel verbonden gevaren identificeren, het belang daarvan beoordelen en zich een oordeel vormen over de waarschijnlijke risico's voor mens, dier en milieu.

(...)

2. Specifieke beginselen

Voor de evaluatie van de gegevens en de informatie die ter staving van de aanvragen worden verstrekt, passen de lidstaten, onverminderd de algemene beginselen van sectie 1, de volgende beginselen toe."