

Datum: 22 april 2015

Opsteller: art. 10.2.e pers. geg.

Vorige bespreking: -

Akkoord secretaris:

C-276.I.6 Brief Triazolen + bijlage Collegenotitie - Herbeoordeling risico's van triazolen gebruik voor *Aspergillus* resistentie

Geachte Collegeleden,

Bijgevoegd vindt u de brief gericht aan de Staatssecretaris van Economische zaken en als bijlage de Collegenotitie m.b.t. Herbeoordeling risico's van triazolen gebruik voor *Aspergillus* resistentie.



Aan de Staatssecretaris van Economische Zaken
T.a.v. mw. S.A.M. Dijkma
Postbus 20401
2500 EK DEN HAAG

Briefnummer 201504160012
Behandeld door art. 10.2.e pers gegevens
Telefoonnummer art. 10.2 e pers gegevens
Datum XX 2015
Betreft Resistentie van triazolën

Geachte mevrouw Dijkma,

In uw brief aan de Tweede Kamer van februari 2014 heeft u maatregelen aangekondigd om de kennislacune ten aanzien van de relatie tussen het gebruik van triazolën en het ontstaan en overleven van resistente schimmelstammen te overbruggen. In aanvulling hierop heeft u in uw brief aan de Tweede Kamer van april 2014 toegezegd het Ctgb en het RIVM te vragen om een analyse te starten van gewasbeschermingsmiddelen en biociden met vijf met name genoemde triazolën en daarbij een risico-inschatting te maken voor het ontstaan en in stand houden van resistente schimmelstammen. Hierbij rapporteer ik over de voortgang van de risico-inschatting aangaande resistente schimmelstammen.

In de brief van 11 september 2013 aan uw ministerie (zie bijlage 2) heeft het Ctgb haar bezorgdheid geuit over de potentiële rol van biociden en gewasbeschermingsmiddelen in de resistentie ontwikkeling bij *Aspergillus fumigatus* tegen medische azolën. Het Ctgb trok in 2013 de conclusie dat er onvoldoende grond was om tot intrekking van specifieke triazol middelen (biociden en/of gewasbeschermingsmiddelen) over te gaan door het ontbreken van kennis over een eventueel causaal verband. Resistentieontwikkeling bij *A. fumigatus* heeft waarschijnlijk meerdere oorzaken waardoor een brede aanpak noodzakelijk is om het gewenste effect te sorteren. Het is daarom van belang dat alle stoffen en toepassingen van deze stoffen binnen en buiten de landbouw worden beoordeeld op hun bijdrage aan de resistentieproblematiek van *A. fumigatus*.

Uitgevoerd onderzoek Ctgb

In navolging van het rapport van Royal HaskoningDHV van 2013 heeft het Ctgb een herbeoordeling uitgevoerd welke werkzame stoffen mogelijk een rol spelen bij de resistentieproblematiek van *A. fumigatus*. Het Ctgb heeft geconcludeerd dat naast de vijf triazolën zoals genoemd in het Royal HaskoningDHV rapport ook andere fungiciden een mogelijke rol kunnen spelen omdat zij een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben. Het aantal betrokken werkzame stoffen in de resistentie problematiek is naar aanleiding van deze bevindingen toegenomen tot 14 stoffen.

College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden



Er zijn ook nieuwe toepassingen geïdentificeerd die mogelijk zouden kunnen bijdragen aan de resistentieproblematiek (zie bijlage I).

De huidige stand van de wetenschap aangaande resistentie ontwikkeling in schimmels is gepresenteerd op een colloquium georganiseerd door de KNAW in maart 2015. Ondanks de voortgang in de kennisontwikkeling is de kennislacune nog dermate groot dat er op dit moment nog geen mogelijkheid is om gepaste en gerichte maatregelen te nemen om het risico voor de ontwikkeling en in stand houding van resistentie bij *A. fumigatus* te verminderen. Om te kunnen komen tot gepaste maatregelen is het onderzoek van het project team dat de beoogde kennislacune nader zal onderzoeken onontbeerlijk. Het RIVM en WUR onderschrijven deze conclusie. Het RIVM heeft bij de consultering aanvullend geadviseerd om bij nieuwe toelatingen mogelijk te kijken naar de aard van de toepassing en daarbij een rem zetten op preventief gebruik. Het Ctgb kan echter dit advies niet meenemen bij de beoordeling en besluitvorming van middelen omdat dit een beleidsmatige kwestie betreft.

Het Ctgb heeft zijn bevindingen ter beschikking gesteld aan het project team dat de beoogde kennislacune nader zal onderzoeken. Het Ctgb is actief betrokken bij het project team om zo tijdig de implicaties van de kennisontwikkeling in dit project om te kunnen zetten in gepaste en gerichte maatregelen binnen zijn bevoegdheid.

Een gelijklopende brief is verzonden aan Staatssecretaris Mansveld van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu, en Minister Schippers van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Hoogachtend,

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

Dhr. ir. J.F. de Leeuw

Bijlage 1: Collegenotitie - Herbeoordeling risico's van triazolen gebruik voor *Aspergillus* resistentie.

Samenvatting

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 Radboudumc 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.

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 Radboudumc 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 Radboudumc ter consultatie.

Kennislacune project

Onder leiding van het RIVM is in samenwerking met Radboudumc, 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. 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 *Apergillus*.

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 kunnen 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 kruisresistentie

mogelijk is met o.a. de nauw verwante imidazolen en andere stoffen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Imazalil is al eerder onderzocht door het Radboudumc (Snelders et al., 2012) en blijkt kruisresistentie tegen medische triazolen te veroorzaken. Er is een mogelijkheid dat het ontstaan van resistentie in *A. 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 fungicide resistance action committee (FRAC) Code List 2014 (<http://www.frac.info/publications/downloads>). Onder groep G1 (C14-demethylase in sterol biosynthesis) staan naast 26 triazolen (inclusief triazolinthiones) ook nog 5 imidazolen, 2 pyrimidines, 2 pyridines en 1 piperazine. 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 14. 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.

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

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 (+	-	granen, uien,

¹ Tabel geeft overzicht van toegelaten middelen op 1 December 2014.

Biociden				Gewasbeschermingsmiddelen		
Stof	Profes-sioneel	Parti-culier	Gebruik	Profes-sioneel (1)	Parti-culier (1)	Gebruik
				2)		aardappelen, broccoli, wortelen pastinaak, koolraap, rode kool, prei, bloembol- en bloemknolgewassen, raaigras
paclobutrazol ⁽²⁾	-	-	--	1	-	groeiregulator voor potplanten
imazalil ⁽³⁾	- (+1)	-	Opslagruimten voor voedingsmiddelen 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⁾ fenchlorazool-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 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. 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 residuegegevens 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. Actualisering kennislacune

Op 17 december 2014 heeft overleg plaatsgevonden met het RIVM en het Radboudumc. Het Radboudumc heeft in samenwerking met CLM het afgelopen jaar oriënterend onderzoek verricht naar het voorkomen van resistente *A. fumigatus* op diverse plekken. Op verschillende locaties, zoals compost, potgrond en organisch afval, werd de aanwezigheid van *A. fumigatus*, azoolresistente *A. fumigatus* en fungicide concentraties gemeten. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat er locaties zijn waar een hoge dichtheid van azoolresistente *A. fumigatus* werd gevonden in aanwezigheid van hoge fungicide concentraties. Op basis van deze resultaten wordt vermoed dat er resistentiebronnen, zogenaamde 'hotspots', zijn die mogelijk een rol spelen bij de vorming of verspreiding van resistentie.

Internationaal wordt azolenresistentie in *Aspergillus* op steeds meer plekken aangetroffen. In België is de situatie vergelijkbaar met NL. Ook in Turkije, UK, Frankrijk, Midden Oosten, Afrika 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.

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 ook een mogelijke 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.

Overwegingen van kennisinstututen voortkomend uit consultatie

RIVM en WUR hebben een reactie gegeven naar aanleiding van de consultatie. 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.

3. 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.

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 *A. fumigatus* stammen die dodelijke longaandoeningen veroorzaken in kuikens en huisdieren zoals kaketoets, 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 Radboudumc 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 (pluim)veehouderij.

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. Uit surveillance onderzoek van Universitaire Medische Centra

in Nederland blijkt dat tussen 4% en 19% van de bij patiënten gekweekte *A. fumigatus* isolaten resistent is tegen azolen (Verweij, pers. comm). Resistente *Aspergillus* worden op tal van plekken aangetroffen in en rondom 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.

4. 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:

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 triazolonen 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,*

- *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.*

Standpunt 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 Radboudumc 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.

Standpunt College ten aanzien van overwegingen voortkomend uit consultatie:

RIVM overweging: Bij nieuwe toelatingen kan het Ctgb wellicht kijken naar de aard van de toepassing en de rem zetten op preventief gebruik.

Het College kan dit advies niet meenemen bij de beoordeling en besluitvorming van middelen omdat dit een beleidsmatige kwestie betreft. Middelen voor schimmelbestrijding worden vaak preventief ingezet. Houtverduurzaming, fruitbehandeling, boldompeling en veldtoepassingen worden ter voorkoming van schimmelaantasting ingezet. De preventieve inzet van schimmelbestrijdingsmiddelen zou mogelijkerwijs verminderd kunnen worden door het gebruik van geïntegreerd pest management in teelten en bij verduurzaming. De inzet van geïntegreerd pest management in het toelatingsbeleid is een heel breed vraagstuk. De bestrijding van schimmel kan als casus in de discussie rond geïntegreerd pest management ingebed worden.

Citatie:

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 2: Brief Ctgb van september 2013 aan Staatssecretaris van het ministerie van Economische Zaken aangaande triazolen.

Briefnummer 201309100109
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 Dijkma,

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 Mansveld van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu, 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)