

Aan College ter:	Kennisneming	d.d. 27 februari 2019
Eerder behandeld:	in MT	d.d. 19 februari 2019
Notitie-opsteller:	art. 10.2 e pers. geg.	Publiceren in Kennisportaal: Ja, notitie en bijlage(n)
Bijlagen:	1	Bevindingen concept RIVM rapport azolenresistentie (oktober 2018)
Akkoord Secretaris:		Consultatie: Ja/Nee.

C-322.I.05a Opties interventies azolenresistentie bij *Aspergillus fumigatus*

Inleiding – een korte schets van de resistentieproblematiek bij *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus is een algemeen voorkomende saprotrofische schimmel. De schimmel komt in het milieu voor in de grond en op andere plaatsen waar afbraak van organisch materiaal plaatsvindt zoals composthopen.

De schimmel kan aspergillose, een infectie van de long, veroorzaken bij mensen met een verzwakt immuunsysteem. Aspergillose wordt behandeld met medische triazolen. Daarnaast worden triazolen ook gebruikt als diergeneesmiddel en in cosmetica. Wat betreft hun structuur en werkingsmechanisme zijn deze triazolen vergelijkbaar met de triazolen die worden gebruikt als werkzame stof in een gewasbeschermingsmiddel of biocide. *Aspergillus fumigatus* is zelf overigens geen doelorganisme voor gewasbeschermingsmiddelen of biociden.

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

In het eerste onderzoeksrapport van het RIVM¹, dat in 2017 op verzoek van het ministerie van VWS naar deze materie is uitgevoerd, is men op zoek gegaan naar mogelijke 'hotspots' voor resistente *Aspergillus fumigatus* in het milieu. Hotspots werden in dit rapport gedefinieerd als locaties waar *Aspergillus* kan groeien en zijn volledige levenscyclus kan doormaken in de aanwezigheid van azolen uit gewasbeschermingsmiddelen en biociden. Er werden tien potentiële hotspots onderzocht en uiteindelijk drie hotspots geïdentificeerd: ophopingen van bloembollenaafval (gewasbeschermingsmiddelen), houtcompost (voornamelijk biociden) en groencompost (voornamelijk gewasbeschermingsmiddelen). Met name bij de bloembollen bleken zich grote hoeveelheden azolenresistente *Aspergillus fumigatus* te vormen.

In het vervolgonderzoek van het RIVM², waarvan de resultaten in maart worden verwacht, is daarom gekozen om het onderzoek te richten op het bloembollenaafval (longitudinale studie) en op het maken van een laboratoriummodel waarin de resistentieontwikkeling in bloembollenaafval op kleine schaal kan worden nagebootst en onderzocht. De belangrijkste resultaten uit dit onderzoek zijn:

- De resultaten voor het bloembollenaafval uit het eerste onderzoeksrapport worden nogmaals bevestigd;

¹ Azole-resistance selection in *Aspergillus fumigatus* – Final report. Raadpleegbaar via www.tweedekamer.nl. Radboudumc, Wageningen University, CLM, RIVM.

² Buijtenhuis, D (2019) Development of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. RIVM 2018-0131 (publicatie verwacht maart 2019).

- De resistentie van *Aspergillus* ontstaat al bij zeer kleine hoeveelheden azolen;
- Alle gebruikelijke typen azolen kunnen deze resistentie veroorzaken; *(niet geheel duidelijk wat ze met gebruikelijke typen bedoelen, zal worden nagevraagd)*
- Er is in het lab onderzocht of ‘verstoren’ (herhaaldelijk nieuw plantenmateriaal mengen met de aanwezige compost) de ontwikkeling van resistentie af kan remmen; dit bleek geen invloed te hebben.

Het RIVM raadt aan om de opslag van plantenafval in de bollenteelt geheel te voorkomen.

De resultaten van dit tweede onderzoeksrapport konden nog niet worden gepresenteerd op een recente workshop in Amsterdam over de azolenresistentieproblematiek bij *Aspergillus fumigatus*. Bij deze workshop waren ook vertegenwoordigers van de bloembollensector en compostsector aanwezig.

Doel van deze notitie

Deze notitie heeft als doel om te verkennen welke opties voor ingrijpen het College heeft en schetst de procedure die hiervoor gevolgd zou kunnen worden. Aangezien er in het tweede onderzoeksrapport geen aanvullende informatie over de andere hotspots, houtcompost en groencompost, is verzameld, betreft deze notitie alleen de opties voor het bloembollenaafval.

Omvang problematiek

Zie ook bijlage.

Humaan: Resultaten van de surveillance van azolenresistentie in patiëntisolaten door vijf Nederlandse academische ziekenhuizen wordt gepubliceerd in [Nethmap](#), een jaarlijks rapport dat een overzicht geeft van de stand van zaken met betrekking tot het gebruik van antibiotica en resistentie daartegen in de meest voorkomende en voor de mens ziekmakende bacteriën en schimmels in Nederland. In 2017 is het aantal van de patiëntisolaten dat resistent is bevonden toegenomen tot 14,7%. In 83% van de resistente isolaten is een mutatie gevonden die wordt geassocieerd met resistentieselectie in het milieu.

Juridische context

Vanuit de gewasbeschermingsverordening hebben toelatinghouders de verplichting om nieuwe informatie over mogelijke onverwachte of nadelige / schadelijke of onaanvaardbare effecten van toegelaten middelen te melden bij het Ctgb (art. 56 Vo 1107/2009). De casus (kruis)resistentie in *Aspergillus fumigatus* in bloembollenaafval moet worden gezien als nieuwe informatie voor toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen en biociden op basis van triazolen (zie: op welke stoffen heeft deze notitie betrekking) die is ‘gemeld’ via derden (RadboudUMC, WUR, CLM, RIVM) en wordt bevestigd door meerdere onderzoeken en daarmee op een vergelijkbare manier kan worden behandeld als nieuwe informatie door toelatinghouders.

Indien uit de nieuwe informatie blijkt dat niet langer wordt voldaan aan de eisen voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen of goedkeuringscriteria van de stof, kan het College ingrijpen op basis van artikel 44 Vo 1107/2009.

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

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

indien het College wil ingrijpen, dit op basis van het voorzorgsbeginsel (art. 1 Vo 1107/2009) zal moeten gebeuren. De voorgestelde maatregelen zullen proportioneel en effectief moeten zijn. Wanneer het College ingrijpt op basis van art. 44 Vo 1107/2009, vanwege het in het gedrang komen van de goedkeuringscriteria in art. 4 Vo 1107/2009, zal het College ook moeten overwegen of de Commissie gevraagd zal worden om de goedkeuring van de betreffende werkzame stoffen opnieuw te bekijken (art. 21 Vo 1107/2009).

Op welke stoffen heeft deze notitie betrekking?

De precieze lijst van werkzame stoffen waarover deze problematiek gaat is niet helemaal duidelijk. In eerste instantie lag de focus op 5 triazolen: epoxiconazool, difenoconazool, propiconazool, bromuconazool en tebuconazool (NB allemaal stoffen die in aanmerking komen om te worden vervangen). Echter, tijdens de workshop werd duidelijk dat het veel meer triazolen betreft. Zeer waarschijnlijk betreft het de hele groep van 'Demethylation Inhibitors (DMIs)'. Hieronder de lijst van deze werkzame stoffen bij de FRAC (Fungicide Resistance Action Committee), inclusief de nieuwe stof mefentrifluconazool die in januari 2019 is goedgekeurd als werkzame stof in een gewasbeschermingsmiddel. Welke stoffen en middelen het precies betreft moet nog verder worden uitgezocht. Het RIVM gaf aan dat de WUR mogelijk kan helpen met het uitzoeken van welke informatie bekend is over onderstaande stoffen en over mogelijke kruisresistentie met medische triazolen.

azaconazole	– niet goedgekeurd als PPP
bitertanol	– niet aangevraagd als PPP
bromuconazole	– expiratedatum 31/01/2024; Cfs (2 PBT-criteria)
cyproconazole	– expiratedatum 31/05/2021; Cfs (2 PBT-criteria)
difenoconazole	– expiratedatum 31/12/2019; Cfs (2 PBT-criteria) (ook goedgekeurd als biocide)
diniconazole	– niet goedgekeurd als PPP
epoxiconazole	– expiratedatum 30/04/2019; Cfs (2 PBT-criteria, toxic for reproduction 1A / 1B, endocrine disrupting properties)
etaconazole	– niet goedgekeurd als PPP
fenbuconazole	– expiratedatum 30/04/2021
fluquinconazole	– expiratedatum 21/12/2021; Cfs (low ADI / ARfD / AOEL, 2 PBT-criteria)
flusilazole	– niet goedgekeurd als PPP
flutriafol	– niet aangevraagd als PPP
hexaconazole	– niet goedgekeurd als PPP
imibenconazole	– niet goedgekeurd als PPP
ipconazole	– expiratedatum 31/08/2024
mefentrifluconazool	– nieuwe stof, staat nog niet in FRAC, is wel een triazole. Status: recent goedgekeurd.
metconazole	– expiratedatum 30/04/2019 Cfs (2 PBT-criteria)
myclobutanil	– niet aangevraagd als PPP
penconazole	– expiratedatum 31/12/2021
propiconazole	– niet goedgekeurd als PPP, Cfs (2 PBT-criteria); Non-renewal voted in October 2018 (giftig voor de voortplanting, categorie 1B); Withdrawal authorisations by 19 June 2019; Max period of grace: 19 March 2020 (ook goedgekeurd als biocide)
simeconazole	– niet goedgekeurd als PPP
tebuconazole	– expiratedatum 31/08/2019; Cfs (2 PBT-criteria)
tetraconazole	– expiratedatum 31/12/2021
triadimefon	– niet aangevraagd als PPP
triadimenol	– niet aangevraagd als PPP
triticonazole	– expiratedatum 30/04/2019

Op welke gebruiken en gebruikers heeft deze notitie betrekking?

Deze notitie heeft alleen betrekking op professioneel gebruik in de bloembollenteelt.

Uit onderzoeksresultaten van onderzoeksinstituut 'Rothamsted' in het Verenigd Koninkrijk (workshop Azolenresistentie in Amsterdam, nog niet gepubliceerd) bleek dat al op de buitenkant van de bollen resistente *Aspergillus* wordt gevonden. Deze resistentie ontstaat waarschijnlijk al wanneer de bollen in de grond zitten, doordat *Aspergillus* de buitenste rokken van de bol dan al enigszins afbreekt en wordt blootgesteld aan de azolen. Het is duidelijk dat door het materiaal op grote hopen op het terrein bij de teler te laten liggen er gunstige omstandigheden ontstaan (hoge temperatuur) voor schimmelgroei, met als gevolg het ontstaan van grote hoeveelheden resistente sporen. Het is dus waarschijnlijk dat de focus moet liggen op de middelen voor boldompeling, maar andere toepassingen (veldtoepassingen) kunnen niet helemaal worden uitgesloten.

Opties voor interventies

Zoals hierboven werd aangegeven zal in eerste instantie de bloembollensector uitgenodigd moeten worden om met oplossingen te komen. Een eerste lijst van mogelijke interventies (verschillende actoren) is de volgende:

1. De enige optie voor interventie die is onderzocht in het tweede rapport (in het labonderzoek) is het op regelmatige tijden verstoren van het bloembollenaafval (nieuw materiaal bijmengen). Het eerste rapport gaf aanwijzingen dat daardoor minder resistente *Aspergillus* zou ontstaan. Het tweede rapport laat echter zien dat deze methode op labschaal in ieder geval niet werkt.
2. Het RIVM zal in het tweede rapport adviseren dat de opslag van plantenaafval in de bollenteelt geheel voorkomen moet worden, onder andere omdat resistentie bij *Aspergillus* al bij zeer kleine hoeveelheden azolen blijkt te ontstaan.
3. De gewasbeschermingsindustrie en gebruikers hebben bij de workshop aangegeven dat het noodzakelijk is om in de tankmix azolen met andere fungiciden te mengen om zo resistentie bij doelorganismen te voorkomen. In hoeverre tankmixen zouden kunnen helpen bij het voorkomen van het ontstaan van resistentie bij *Aspergillus* moet nog worden uitgezocht.
4. De bloembollensector heeft bij de workshop in Amsterdam aangegeven dat ze de komende twee jaar onderzoek (pilots) willen gaan doen naar andere methoden om het bloembollenaafval te verwerken (zoals afdekken of fermenteren).
5. Bij de bloembollen is het mogelijk om restricties aan te geven via het WG; degene die het afval opslaat is in dit geval dezelfde persoon als die de azolen gebruikt. Het is dus mogelijk om via het WG opslag van het behandelde plantenmateriaal in de bollenteelt te verbieden. De vraag is dan uiteraard wel wat er dan met het materiaal gebeurt en of het alternatief niet dezelfde problemen veroorzaakt (via opslag bij de composteerder die een dergelijk grote stroom afval ook niet meteen kan verwerken).

Andere toepassingen van azolen

- De overige eerder geïdentificeerde hotspots (houtcompost en groencompost) zijn niet verder onderzocht in het tweede onderzoeksrapport en werden ook enigszins genuanceerd in de workshop. Zo waren de 'houtsnipper' geen houtsnippers maar grote bielzen en ander houtafval en blijken er diverse soorten groenafval te zijn waarbij wordt verwacht dat niet alle soorten tot resistentieproblemen zullen leiden. Ook geeft men aan dat er mogelijk veel meer hotspots zijn dan eerder is onderzocht (bijvoorbeeld uien, mogelijk enigszins vergelijkbaar met de bloembollen).
- Onderzoek van Rothamsted (nog niet gepubliceerd) heeft bevestigd dat azolengebruik in graan niet leidt tot resistente *Aspergillus*.
- Bij andere toepassingen van azolen/andere hotspots is nog geen onderzoek gedaan naar interventies.
- Bij de andere hotspots is niet altijd geheel duidelijk waar de azolenresiduen vandaan komen en waar dus op ingegrepen zou kunnen worden.
- Bij de andere hotspots is het niet mogelijk om restricties aan te geven via het WG; de composteerders zijn niet dezelfde personen als die de azolen gebruiken. Eventuele

aanpassingen in het composteringsproces zou mogelijk via milieuwetgeving geregeld moeten worden (er zal nog nagevraagd worden welk departement beleidsverantwoordelijk is).

- De composteringssector is afwachtend, neemt voorlopig nog geen maatregelen en heeft zo ver wij weten nog geen plannen voor onderzoek.

Overig

Vanuit de bestaande wetgeving is er geen mogelijkheid om gebruik van actieve stoffen die worden gebruikt als (dier)geneesmiddel niet toe te laten als biocide of gewasbeschermingsmiddel. Dit zou het College wel onder de aandacht kunnen brengen van de departementen/Commissie.

Vervolgstappen

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

Bijlage 1

Bevindingen concept RIVM rapport azolenresistentie (oktober 2018)

Op 17-10-2018 hebben we het concept RIVM rapport 'Possibilities for the control of azole-resistance development in *Aspergillus fumigatus*' ontvangen. Dit is Fase II van het onderzoek naar Azolenresistentie bij *Aspergillus*. Deze Fase van het onderzoek is gefinancierd door LNV en is uitgevoerd door de WUR in samenwerking met RadboudUMC en RIVM (coördinatie).

Fase I werd gefinancierd door VWS en werd uitgevoerd door RadboudUMC, CLM en WUR (coördinatie RIVM) en heeft geresulteerd in het rapport 'Azole-resistance selection in *Aspergillus fumigatus* – Final Report'. In dit eerste rapport is onderzocht welke omstandigheden het ontstaan en de selectie van resistentie in *Aspergillus* mogelijk maken. Er zijn in dit onderzoek drie zogenoemde 'hotspots' geïdentificeerd waarin grote aantallen resistente *Aspergillus* zijn aangetroffen, nl: - composthopen van afval in de bollenteelt - opslag van gemengd houtafval - compost van groenafval

Fase II (concept rapport): men heeft men vooral gekeken naar allerlei factoren die van invloed zijn op de resistentievorming in de hotspots. Men twee onderzoekslijnen gevolgd:

1. Longitudinale studie (16 mnd) in bloembollenaafval (3 bedrijven), men heeft gekeken naar: - aanwezigheid van (residuen van) azolen -aantallen/percentage resistente *A. fumigatus* tegen tebuconazole (ppp) als itraconazole (medisch) -genetische karakterisering van het cyp51 gen van *A. fumigatus* isolaten uit bloembollenaafval

In aanvulling heeft men ook gekeken naar seksuele reproductie (ascosporen) in bloembollenaafval en naar genetische karakterisering van *A. fumigatus* isolaten uit houtafvalsnippers en groenafval.

2. Experimenten in een laboratorium model, men heeft naar de volgende factoren gekeken die resistentieontwikkeling kunnen beïnvloeden:

- azolenconcentratie (hoog/laag) en combinatie van azolen (tebuconazole/prothioconazole-desthio) - verstoring vs geen verstoring van de incubatie (toevoegen en vermenging met vers afvalmateriaal) - competitie tussen resistente en niet-resistente stammen

Op 23-10-2018 heeft er intern overleg plaatsgevonden met Wbeo tox en wzh, beleid en communicatie. Hieronder een samenvatting van de conclusies die voldoende hard gemaakt lijken door het onderzoek, de vragen die nog leven na het lezen van dit concept rapport en alvast wat gedachten over handelingsperspectief. De definitieve versie van het rapport wordt maart 2019 verwacht.

'Harde' conclusies (tussen () aanvullingen door Ctgb):

- *Aspergillus fumigatus* is overvloedig aanwezig in rottend plantaafval gedurende het gehele jaar
- De fractie resistente *A. fumigatus* (in rottend plantaafval) is consistent rond de 50%
- Er zijn identieke resistentiemechanismen gevonden in stammen gevonden in het milieu (de hotspots) en stammen die zijn geïsoleerd bij patiënten.
- Een hele lage azolenselectiedruk is voldoende om azolenresistentie te ontwikkelen, inclusief kruisresistentie tegen medische azolen.
- Het verstoren van het rottende materiaal (omwoelen) heeft geen invloed op resistentieontwikkeling.
- Gevoelige stammen kunnen niet de resistente stammen wegconcurreren.
- De verspreiding van resistente en gevoelige *A. fumigatus* vanuit de hotspots (naar het omliggende milieu) lijkt waarschijnlijk gegeven het hoge aantal sporen geproduceerd onder deze condities.

Vragen:

- Mag je conclusies uit bollenafval overzetten naar de twee andere hotspots?
- Wat zijn de blootstellingsroutes van de hotspots naar patiënten?
- Wat is de bijdrage van de verschillende *A. fumigatus* bronnen aan infecties?
- Wat is het doel van maatregelen: verminderen van het aantal resistente *A. fumigatus* sporen in het milieu of verminderen van aantal infecties met azolenresistente *A. fumigatus*? (en hoeveel minder dan?)
- Wat is wel een goede manier om het plantenaafval te verwerken? (er is geen informatie over positieve effecten van maatregelen)

Handelingsperspectief:

- Bedrijfshygiëne maatregelen (met name direct afvoeren afval)
- Wel composteren, maar dan op een goede manier, dwz zonder groei en verspreiding van (resistente) *A. fumigatus* (techniek, transport, etc.)

art. 11.1 intern beraad



Ophoping van bloembollenafval