



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Ministerie van VWS
Dhr. C.G.A. W. en mevr. O.J. S.
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag



A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Ons kenmerk
081/2017 VZ/AvB/AR/as

Behandeld door

Datum 28 september 2017
Betreft Advies n.a.v. het onderzoek 'Triazolenresistentie bij
Aspergillus'

Kopie aan

Geachte heer W. , geachte mevrouw S

Bijlage(n)
- Samenvatting onderzoek;
- Onderzoeksrapport
hotspotonderzoek 2017;
- Nethmap rapport 2017;
- Brief Coutinho 2010.

Conform de opdracht 'Onderzoek triazolenresistentie bij *Aspergillus*' die aan ons is vertrekt op 17 maart 2015 (uw kenmerk 728738133559-VGP) heeft het RIVM een onderzoek gecoördineerd naar de ontwikkeling van triazolenresistentie bij de schimmel *Aspergillus fumigatus*, dat is uitgevoerd door een consortium bestaande uit Radboudumc, Wageningen Universiteit en het Centrum voor Landbouw en Milieu. Door prof. dr. P. Verweij is namens het consortium de rapportage van dit onderzoek aan het RIVM geleverd. Het RIVM komt op basis daarvan tot een aantal aanbevelingen.

Samenvatting van de bevindingen

Het onderzoek heeft zich gericht op het creëren van handlingsperspectieven ten behoeve van duurzaam gebruik van azolen (een groep van middelen tegen schimmels, waartoe ook zgn. triazolen behoren) in de landbouw, als biociden én voor de behandeling van patiënten met een schimmelinfectie in de longen. Hiervoor is onderzocht welke omstandigheden het ontstaan en het behoud van resistente *Aspergillus* mogelijk maken. In het onderzoeksrapport is beschreven dat bij herhaling een hoog gehalte aan resistente *Aspergillus* is aangetroffen in compost van afval in de bol-lenteelt, opslag van gemengde houtafvalsnippers en compost van groenafval. Er ontstaan nog steeds nieuwe resistente vormen van *Aspergillus* in compost waarin azolen aanwezig zijn. De wijze van composteren heeft invloed op het overleven van (resistente) *Aspergillus*. De keuze van schimmelwerende middelen voor gebruik in het milieu kan van invloed zijn op het ontstaan van resistentie tegen de medische triazolen.

In opdracht van het ministerie van EZ wordt op dit moment onderzoek uitgevoerd dat naar verwachting aanvullende informatie zal leveren over de factoren die resistentievorming bij *Aspergillus* beïnvloeden.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Aanbevelingen

Gegeven de uitkomsten van het onderzoek beveelt het RIVM aan om:

1) verder te onderzoeken of en hoe mensen besmet worden door sporen uit hotspots. Het antwoord op deze vraag is van belang om te kunnen voorspellen of maatregelen in relatie tot hotspots daadwerkelijk zullen leiden tot minder infecties met resistente *Aspergillus* bij mensen. Het meten van verspreiding van sporen vanuit hotspots zal informatie geven over mogelijke routes naar de mens. Daarnaast is het voortzetten van monitoring van triazoolresistentie in de Nederlandse ziekenhuizen van belang om zicht te krijgen op de uitwerking van mogelijke preventieve maatregelen in het milieu.

2) de behandeling van organisch afval onder de loep te nemen en mogelijk aan te passen, zodat de groeiomstandigheden voor *Aspergillus* minder gunstig worden. Het nog lopende onderzoek zal hiervoor naar verwachting inzicht geven in factoren die van invloed zijn op de resistentieselectie in compost. Hierbij is een belangrijke vraag of de huidige bevindingen gelden voor meerdere of zelfs alle situaties in NL die aan de gevonden hotspotbeschrijvingen voldoen. Beantwoording van deze laatste vraag maakt geen onderdeel uit van het nog lopende onderzoek. Breder kijken naar andere groen- en houtcomposteringsbedrijven en naar bollenteelt kan waardevolle informatie opleveren voor 'best practice'-aanbevelingen en mogelijke aanpassingen van werkprocessen ter voorkoming en/of vermindering van resistentie bij *Aspergillus*.

3) verschillende vormen van schimmelbeheersing toe te passen in productieketens waar hotspots deel van uit maken, voorafgaand aan de toepassing van azolen. Kennis op dit gebied zou in samenspraak met de sectoren verder ontwikkeld kunnen worden.

4) bij de inzet van fungiciden te streven naar gebruik van stoffen die én effectief zijn tegen het doelorganisme én geen of een geringe selectiedruk uit oefenen op *Aspergillus*. Hiervoor is kennis nodig van toegelaten stoffen en mogelijke nieuwe stoffen die ingezet kunnen worden. Deze kennis, die op dit moment niet beschikbaar of niet toegankelijk is, is van belang om de vijf triazoolfungiciden die een zelfde chemische structuur hebben als de medische triazolen te kunnen vervangen door andere fungiciden om het risico op kruisresistentie te verminderen. De benodigde kennisbasis zou inhoud kunnen krijgen vanuit een antischimmel-bondgenootschap met alle belanghebbende partijen, zoals ook wordt aangeraden in het onderzoeksrapport.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Met vriendelijke groet,

~~Drs. Annemiek~~ van Bolhuis, MBA
Directeur Volksgezondheid en Zorg

Bijlage 1

Samenvatting van het onderzoek, de bevindingen en de conclusies

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Achtergrond

Aspergillus fumigatus (hierna genoemd *Aspergillus*) is een schimmelsoort die veelvuldig voorkomt in het milieu op rottend plantaardig materiaal. De schimmel maakt miljoenen sporen die alom aanwezig zijn in binnen- en buitenlucht. Het inademen van sporen leidt bij gezonde mensen zelden tot problemen, maar kan bij ernstig zieke patiënten met een verzwakt immuunsysteem leiden tot een invasieve infectie in de longen (invasieve aspergillose).

Triazoolfungiciden zijn belangrijk voor de bestrijding van schimmelinfecties bij de mens. Een invasieve infectie kan in ongeveer de helft van de gevallen succesvol behandeld worden met triazolen. In de afgelopen jaren is er een toename waargenomen in resistentie (vermindering van gevoeligheid) tegen triazolen bij *Aspergillus*. Resistentieontwikkeling heeft nadelige gevolgen voor behandeling van patiënten met invasieve aspergillose en leidt tot verhoogde mortaliteit. Een en ander is in meer detail toegelicht in de brief van het RIVM aan VWS en EL&I van 27 oktober 2010¹. Deze problematiek doet zich ook voor buiten Nederland: er is sprake van mondiale verspreiding van resistente *Aspergillus*.

De herkomst van resistente schimmelstammen en de factoren die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan en onderhouden van de resistentie zijn tot nog toe onduidelijk. Naast klinische toepassingen worden triazolen en veel op triazolen lijkende azolen gebruikt voor een breed scala aan toepassingen, zowel in biociden voor de bestrijding van schimmels in verven, kittens, gebruiksvoorwerpen, voor houtverduurzaming, als voor de bestrijding van schimmels in de landbouw (gewasbescherming).

Er zijn diverse aanwijzingen dat resistentie zich ontwikkelt door blootstelling van *Aspergillus* aan azolen in het milieu. Tweederde van de patiënten met een resistente invasieve aspergillose is niet eerder met azolen behandeld. De resistentiemutaties in deze patiënten zijn gelijk aan de mutaties die in het milieu gevonden worden. Er zijn gevallen bekend waarin resistentie ontstaat in de patiënt door behandeling met triazolen. In die gevallen wordt echter een andere mutatie in *Aspergillus* waargenomen dan in het milieu.

¹ Brief Prof. Dr. R.A. Coutinho, 277/10 CIB/RC/RR/pg
Versie: 01

Onderzoekopdrachten van VWS en EZ

In opdracht van het Ministerie van VWS (brief 17 maart 2015 kenmerk 728738-133559-VGP) is in mei 2015 een onderzoek gestart, uitgevoerd door het Radboudumc, Wageningen Universiteit (WU) en het Centrum voor Landbouw en Milieu (CLM). Het RIVM trad op als gedelegeerd opdrachtgever en voorziet in een beleidsadvies op basis van de uitkomsten van dit onderzoek. Dit werk had tot doel kennis met betrekking tot het ontwikkelen, voortbestaan en verspreiden van resistente stammen van deze schimmel te vergroten. Daarbij is de intentie om azolen te kunnen behouden voor zowel medisch gebruik als toepassingen in de landbouw en als biocide. Dit onderzoek is gericht op het creëren van concrete handlingsmogelijkheden en sluit aan bij de aanbevelingen die gedaan zijn door het RIVM in 2010 (brief Coutinho). Daarnaast wordt in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken onderzocht welke factoren van invloed zijn op het ontstaan van resistentie bij *Aspergillus*. Dit onderzoek is gestart in mei 2016.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

In dit onderzoek is de hypothese onderzocht dat er specifieke plekken zijn in het milieu waar de omstandigheden zodanig zijn dat resistente schimmels zich kunnen ontwikkelen en vanwaar die zich kunnen verspreiden. Deze locaties worden binnen dit onderzoek 'hot spots' genoemd. Het doel was om plekken en omstandigheden te identificeren die de selectie van resistente *Aspergillus* bevorderen (1). Daarnaast zijn laboratoriumproeven uitgevoerd om het proces van resistentieselectie beter te begrijpen (2). Tot slot is gekeken naar de geografische verspreiding van patiënten met invasieve aspergillose (3).

1) Hotspots

In samenspraak met een internationale groep van experts zijn criteria opgesteld op basis van bestaande kennis over de schimmel waarmee hotspots gedefinieerd worden ten behoeve van een onderbouwde keuze van onderzoeklocaties: de condities moeten zodanig zijn dat *Aspergillus* kan groeien en zijn levenscyclus kan voltooien én er moeten azolen aanwezig zijn. Op basis van deze criteria zijn 12 locaties beschreven als potentiële hot spot. Op deze locaties zijn metingen uitgevoerd.

Op drie van deze locaties is bij herhaling een hoog gehalte aan resistente *Aspergillus* aangetroffen in compost waarin ook azolen aanwezig zijn. Het betreft compost van organisch afval in de bollenteelt, opslag van gemengde houtafvalsnippers en compost van groenafval. Op de andere meetlocaties is weinig of geen resistente *Aspergillus* gevonden (verschillende soorten mest, verschillende soorten fruitafval, huishoudelijk groenafval, maaskuil, graan) terwijl op veel van deze locaties wel azolen werden gemeten. In compost waarin geen azolen aanwezig zijn wordt weinig tot geen resistente *Aspergillus* aangetroffen.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Compost is een aantrekkelijk substraat voor *Aspergillus*. In het bollenafval werd waargenomen dat de resistente *Aspergillus* gedurende langere tijd aanwezig is. Bij professionele gecontroleerde compostering waarbij de compost regelmatig wordt omgelegd en waarbij relatief hoge temperaturen ontstaan (50 tot 60 graden) wordt een afname van *Aspergillus*-sporen waargenomen. Deze waarnemingen geven aan dat compostering van organisch afval in aanwezigheid van azoolfungiciden het risico van resistentievorming met zich mee brengt. Dit onderzoek laat tevens zien dat actieve, goed gecontroleerde compostering kan leiden tot een verminderde aanwezigheid van *Aspergillus*. Minder gecontroleerde compostering van verzameld organisch afval, zoals bijvoorbeeld tijdens de voorcompostering in de bollenteelt, kan wellicht juist leiden tot resistentie als er ook azolen aanwezig zijn in het afval.

Onder de gegeven condities wordt op de geïdentificeerde hotspots bij herhaling een verhoogde concentratie resistente *Aspergillus* aangetroffen. Op dit moment wordt in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken verder met behulp van een experimenteel compostmodel onder gecontroleerde omstandigheden onderzocht welke factoren van invloed zijn op het ontstaan en behoud van resistentie bij *Aspergillus* gedurende het composteringsproces. Dit onderzoek loopt door tot medio 2018. De intentie is dat de resultaten uit dit compostmodel teruggevoerd worden naar de praktijk en zullen bijdragen aan het formuleren van goed onderbouwde handelingsperspectieven.

2) factoren die van invloed zijn op het ontstaan van resistentie

Laboratoriumanalyses van bloembollencompost laten zien dat *Aspergillus* steeds nieuwe mutaties kan vormen die tot resistentie leiden in compost waarin azolen aanwezig zijn. Ook in klinische isolaten van patiënten is *Aspergillus* met deze nieuwe mutaties aangetroffen. Deze bevindingen onderstrepen de noodzaak om de condities te begrijpen waaronder resistenties (blijven) ontstaan.

Azoofungiciden en selectiedruk

Het in stand houden van resistentie kost de schimmel extra energie. Laboratoriumproeven laten zien dat de schimmel resistentie langere tijd in stand houdt ook als er geen azolen aanwezig zijn. Dat zou kunnen betekenen dat in het milieu in afwezigheid van azolen de azool-gevoelige schimmel die deze energiekosten niet heeft weer de overhand krijgt, ten koste van de resistente schimmel, zodat op den duur de resistente schimmel zou kunnen verdwijnen.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

De rol van fungiciden

De azoofungiciden die worden gebruikt in niet-medische toepassingen zijn niet identiek aan de medische triazolen maar zijn daaraan wel verwant, gezien hun chemische structuur. In het laboratorium is onderzocht welke niet-medische azoofungiciden kunnen leiden tot resistentie tegen de medische triazolen. De eerste resultaten laten zien dat fungiciden waarvan de chemische structuur lijkt op die van de medische triazolen leiden tot resistentie tegen deze fungiciden én tegen de medische triazolen. Echter, een fungicide zoals imazalil, waarvan de chemische structuur niet lijkt op de medische triazolen, blijkt wel werkzaam tegen *Aspergillus* maar veroorzaakte geen resistentie tegen medische triazolen. Dit kan worden gezien als een aanwijzing dat de keuze van fungiciden voor niet-medisch gebruik bepalend kan zijn voor het ontstaan van resistentie bij *Aspergillus*. Deze resultaten geven aan dat het van belang is gericht te bestuderen welke toegelaten fungiciden doelmatig zijn tegen het doelorganisme maar geen resistentie tegen medische triazolen opleveren bij *Aspergillus*.

*3) Verspreiding van patiënten met een triazoolresistente *Aspergillus* in Nederland*

In vijf Nederlandse universitair medische centra wordt systematisch bijgehouden hoeveel resistente *Aspergillus* gevonden wordt in klinische isolaten van patiënten, gecoördineerd door het Radboudumc. De bevindingen worden jaarlijks gepubliceerd in het Nethmap rapport². Hoewel deze cijfers vanwege de geselecteerde patiëntengroep niet direct vertaald kunnen worden naar het vóórkomen van ziekte in Nederland geven zij het beeld van een toenemende trend in de verspreiding van resistente *Aspergillus*. In patiënten worden mogelijk zowel gevoelige als resistente stammen tegelijk aangetroffen. Analyse van resistente *Aspergillus* uit klinische isolaten laat in hoofdzaak mutaties zien die in het milieu zijn ontstaan (i.t.t. in de patiënt).

² Nethmap 2017, Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands.

In alle deelnemende UMCs liggen de percentages op of boven de 10%. Diverse factoren kunnen van invloed zijn op deze bevindingen zoals variaties in onderliggende ziekten bij patiënten, geografische spreiding in de blootstelling aan *Aspergillus*-sporen, en de frequentie waarmee klinische isolaten worden geanalyseerd. Over de centra gemiddeld wordt een gestage toename van het percentage resistente *Aspergillus* waargenomen. In risicogroepen (patiënten met een verstoord afweersysteem) worden doorgaans hogere percentages resistente *Aspergillus* aangetroffen.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Conclusies

Resistentie tegen triazolen is een groeiend probleem voor de behandeling van infecties met *Aspergillus* in ernstig zieke patiënten. Bij de meeste patiënten met invasieve aspergillose waarbij resistente *Aspergillus*-stammen gevonden worden komen die overeen met de resistente stammen die gevonden worden in het milieu.

In het beschreven onderzoek zijn drie hotspots geïdentificeerd waar bij herhaling een hoog gehalte aan resistente *Aspergillus* is aangetroffen. Deze hotspots zijn compost van afval in de bollenteelt, opslag van gemengde houtafvalsnippers en compost van groenafval. Het is niet bekend of deze bevindingen gelden voor meerdere of zelf alle locaties in Nederland die aan de gevonden hotspotbeschrijvingen voldoen. Het is mogelijk dat er nog meer hotspots zijn.

Er ontstaan nog steeds nieuwe resistentiemutaties in compost waarin azolen aanwezig zijn. De wijze van composteren heeft invloed op het overleven van (resistente) *Aspergillus*.

Laboratoriumonderzoek laat zien dat een aantal azoolfungiciden met een chemische structuur die anders is dan die van de medische triazolen een mindere potentie heeft om resistentie tegen medische triazolen te veroorzaken. Met andere woorden, niet elke azoolfungicide veroorzaakt resistentie tegen de medische triazolen.

Uit laboratoriumonderzoek zijn verder aanwijzingen dat eenmaal resistente *Aspergillus*-stammen deze resistentie behouden ook als er geen azolen zijn. Dit brengt energetische kosten met zich mee voor de schimmel en zou kunnen betekenen dat de resistente schimmel onder natuurlijke omstandigheden in afwezigheid van azolen in het nadeel is ten opzichte van de azool-gevoelige schimmel. Op den duur zou de resistente schimmel daardoor kunnen verdwijnen.

De huidige studieresultaten bieden nog niet voldoende aangrijpingspunten voor gerichte beheersmaatregelen.

Datum

28 september 2017

Ons kenmerk

081/2017 VZ/AvB/AR/as

Het nog lopende onderzoek met experimentele composthopen zal naar verwachting aanvullende informatie leveren over de factoren die resistentievorming bij *Aspergillus* beïnvloeden. Deze studies betreffen zowel de inrichting van het composteringsproces als rol van azolen bij resistentievorming.