

> Retouradres Postbus 19506 2500 CM Den Haag

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling
en Onderzoeksprogrammering
Aan de ministers van LNV, VROM en VWS**

**Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering**
Prinses Beatrixlaan 2
2595 AL Den Haag
Postbus 19506
2500 CM Den Haag
T 070 448 40 72
F 070 448 40 71
www.vwa.nl

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

Datum
5 oktober 2010

**Resistentie van *Aspergillus fumigatus* tegen azool
fungiciden**

De schimmel *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) kan een scala van ziektebeelden (aspergillose) veroorzaken bij de mens, variërend van allergische beelden tot levensbedreigende invasieve aspergillose. Het levensbedreigende invasieve ziektebeeld komt in Nederland jaarlijks bij enkele honderden patiënten voor, die doorgaans al ernstig verzwakt zijn. Geneesmiddelen die hierbij doorgaans als eerste keus worden gebruikt behoren tot de groep van azolen. Resistentie van de veroorzakende schimmel tegen azolen is geassocieerd met extra kosten en een verhoogde kans op overlijden. In Nederlandse ziekenhuizen wordt resistentie tegen azolen waargenomen bij circa 6-13% van de stammen die bij patiënten met deze infecties worden geïsoleerd.

Azolen worden niet alleen in de humane geneeskunde, maar ook in de landbouw en als bestanddeel van desinfectiemiddelen gebruikt voor de bestrijding van schimmels, waaronder *A. fumigatus*. Recent zijn bij patiënten met aspergillose stammen van *A. fumigatus* aangetroffen die een vorm van resistentie tegen azolen hadden die ook in landbouw-gerelateerde stammen voorkomt. Deze vorm van resistentie verschilt van die in stammen die door medisch gebruik van azolen resistent zijn geworden. Omdat de betreffende patiënten niet eerder met azolen waren behandeld, lijkt het waarschijnlijk dat de resistentie op andere wijze is ontstaan. Dit zou kunnen zijn in de landbouw, waar deze middelen tegen schimmelinfecties worden gebruikt of door gebruik ervan als biocide in desinfectiemiddelen. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat resistentie zou zijn opgetreden door blootstelling van deze patiënten aan residuen van azolen in voedselgewassen die ermee behandeld zijn. De concentraties in het bloed als gevolg van dergelijke residuen zijn daarvoor veel te laag. Besmetting met *A. fumigatus* van mens op mens komt zelden voor en speelt dan ook geen noemenswaardige rol bij resistentie-overdracht.

De directeurs Landbouw, tegenwoordig AgroKetens en Visserij, van het ministerie van LNV en Bodem-, Water- en Luchtkwaliteit van het ministerie van VROM hebben de directeur bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering gevraagd of er voldoende kennis beschikbaar is om

kosteneffectieve maatregelen te nemen tegen de vorming en overdracht van resistentie naar de humane gezondheidszorg. Zij vragen, als het antwoord op deze vraag negatief is, een onderzoeksprogramma te schetsen dat de benodigde kennis zal opleveren.

De conclusie is, dat de huidige kennis niet toereikend is voor een gedegen onderbouwing van maatregelen. Drie soorten gegevens zijn nodig om in die lacune te voorzien:

1. Het aantal gevallen van invasieve aspergillose door resistente *A. fumigatus* en de kosten voor de humane gezondheidszorg.
2. Het percentage van deze gevallen dat berust op resistentie ontstaan als gevolg van niet-medische toepassing van azolen.
3. De kosten van maatregelen om resistentievorming tegen te gaan en de baten die hiervan mogen worden verwacht.

Advies

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.
- Schatten hoeveel extra kosten zijn gemoeid met de behandeling van patiënten met infecties door schimmels die resistent zijn tegen azolen.
- Schatten van de kosten van maatregelen die de ontwikkeling van resistentie tegen azolen verminderen en deze afzetten tegen de baten voor de gezondheidszorg.

**Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden**

Datum
5 oktober 2010

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

Onderbouwing

Aanleiding

De schimmel *Aspergillus fumigatus* kan bij de mens verschillende ziekten veroorzaken variërend van allergische aandoeningen zoals ABPA (allergische bronchopulmonale aspergillose), chronische ziekten zoals het aspergilloom, en levensbedreigende infecties zoals invasieve aspergillose. De schimmel wordt veel aangetroffen in aarde, stof en plantenresten en wordt daarom geassocieerd met de agrarische sector. Bij de meeste mensen leidt blootstelling aan de schimmel niet tot infectie. De levensbedreigende infecties treden voornamelijk op bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem. Ernstig zieke patiënten in ziekenhuizen lopen een sterk verhoogde kans op een dergelijke infectie, die moeilijk te behandelen is. De eerste keus van artsen voor behandeling van een dergelijke infectie is doorgaans een middel uit de groep van azolen, omdat klinisch onderzoek laat zien dat behandeling met deze middelen leidt tot de beste resultaten. Verder zijn de azolen de enige anti-*Aspergillus* middelen die oraal gegeven kunnen worden en niet per se met behulp van een infuus. Dit is belangrijk voor de behandeling van patiënten met niet levensbedreigende vormen van *Aspergillus* ziekten en voor nabehandeling van de invasieve infecties. Vaak moeten deze patiënten gedurende maanden behandeld worden.

Azolen zijn een groep van verbindingen die niet alleen wordt gebruikt als humaan geneesmiddel, maar ook als gewasbeschermingsmiddelen tegen schimmels in de landbouw en als biociden in schoonmaak- en desinfectiemiddelen. In de afgelopen 10 jaar is resistentie ontstaan in *Aspergillus fumigatus* tegen azolen. Deze resistentie bemoeilijkt de behandeling van geïnfecteerde patiënten en leidt daarom tot extra ziektelast en hogere kosten. Het vermoeden bestaat dat een deel van de aangetroffen resistentie door gebruik van azolen buiten de humane gezondheidszorg is geselecteerd. Dit kan zijn gebruik in de landbouwsector, of als desinfectiemiddel. Hoewel moleculair biologisch onderzoek sterke aanwijzingen levert voor een bijdrage van de landbouwsector en het gebruik van desinfectiemiddelen op basis van azolen aan het probleem van azolenresistente *Aspergillus*, kan deze veronderstelling op basis van de huidige kennis nog niet bewezen worden geacht.

Het geschatte aantal gevallen van invasieve aspergillose in Nederland ligt tussen de 200 en 400 per jaar. De prevalentie van overige *Aspergillus* ziekten liggen waarschijnlijk een factor 3 hoger. Ongeveer 4,5% van de 1792 onderzochte *A. fumigatus* isolaten was resistent tegen azolen. In academische ziekenhuizen varieerde het percentage patiënten met aspergillose waarbij azolen resistentie werd vastgesteld tussen de 6 en de 14%. Tweederde van de patiënten bij wie de resistente stammen aangetroffen werden waren niet behandeld met azolen in de voorafgaande 3 maanden, dus is het onwaarschijnlijk dat die resistentie als gevolg van een behandeling is ontstaan. Deze notie wordt bevestigd doordat 92% van de stammen resistent was op basis van hetzelfde mechanisme, aangeduid als TR/L98H, terwijl infecties van mens op mens niet voorkomen. Infectie met een resistente stam is geassocieerd met een belangrijk grotere kans op therapiefalen. Bij invasieve aspergillose is dit direct geassocieerd met een hogere kans (>85%) op overlijden dan door infectie met een gevoelige variant. De behandeling van een infectie met een resistente stam is beduidend duurder, mede omdat er duurdere medicijnen moeten worden toegepast, die bovendien uitsluitend met een infuus kunnen worden toegediend.

Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering

Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden

Datum
5 oktober 2010

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

Vragen van de ministeries van LNV en VROM

De directeuren Landbouw van het ministerie van LNV en Bodem-, Water- en Luchtkwaliteit van het ministerie van VROM hebben de volgende vragen gesteld:

1. Is het met de huidige kennis van dit probleem reeds mogelijk gerichte en kostenefficiënte maatregelen op te stellen om dit probleem het hoofd te bieden? Zo ja, welke?
2. Indien dit niet het geval is, kunt u dan aangeven welke informatie ontbreekt die nodig zou zijn om een advies over maatregelen op te baseren.
3. Kunt u een onderzoeksproject schetsen dat de benodigde kennis op kan leveren?

Antwoorden

Is het met de huidige kennis van dit probleem reeds mogelijk gerichte en kostenefficiënte maatregelen op te stellen om dit probleem het hoofd te bieden? Zo ja, welke?

Het antwoord op de eerste vraag is dat om maatregelen te kunnen voorstellen om de resistentie van *A. fumigatus* voor fungiciden tegen te gaan, bekend moet zijn op welke wijze die resistentie wordt opgebouwd en hoeveel van de resistentie die in de medische sector aangetroffen wordt, is geselecteerd in de agrarische sector of door gebruik als biocide. De onderzoekers van het UMC St Radboud suggereren dat het mogelijk is dat resistentie gevonden in stammen van *A. fumigatus* geïsoleerd uit patiënten geselecteerd wordt door gebruik van azolen bevattende fungiciden in de agrarische sector. Deze conclusie wordt niet algemeen gedeeld. Azolen worden ook gebruikt in desinfectiemiddelen, maar het is niet bekend of het gebruik van dergelijke middelen in ziekenhuizen heeft geleid tot resistentie van de in ziekenhuizen aanwezige *A. fumigatus* stammen, die vervolgens patiënten kunnen infecteren. Er zijn meerdere soorten azolen, bijvoorbeeld triazolen, isothiazolen, en benzimidazolen. Wat niet bekend is welk middel en welke wijze van gebruik en blootstelling leidt tot hoeveel resistentie. Daarom kan op dit moment geen voorstel gedaan worden voor kosteneffectieve maatregelen om de risico's van resistentie in *A. fumigatus* te voorkomen.

Indien dit niet het geval is, kunt u dan aangeven welke informatie ontbreekt die nodig zou zijn om een advies over maatregelen op te baseren.

Drie soorten gegevens zijn nodig om de kosten en baten te schatten voor beheersmaatregelen:

- Wel deel van de resistentie tegen fungiciden van *A. fumigatus* aangetroffen in de humane gezondheidszorg is geselecteerd in de agrarische sector en welk deel door overig niet-medisch gebruik?
- Welke kosten voor behandeling en verloren levensjaren worden door azolenresistente *A. fumigatus* veroorzaakt?
- Welke kosten zou uitbanning van gebruik van azolen buiten de humane gezondheidszorg met zich meebrengen?

Dat selectie voor resistentie tegen fungiciden optreedt onder schimmels in de agrarische sector staat buiten kijf. Azolen vormen de enige klasse van fungiciden die zowel bij patiënten als in de landbouw gebruikt worden. Daarnaast worden de betreffende azool-fungiciden ook gebruikt als biocide in industriële en huishoudelijke toepassingen en in consumentenproducten. Resistentie tegen azolen werd al eerder gevonden in patiënten, waarbij een verscheidenheid aan mutaties aangetoond werd. Recentelijk is echter dezelfde set van twee mutaties die gezamenlijk resistentie veroorzaken, aangetroffen in 94% van de klinische isolaten uit Nederlandse ziekenhuizen. De patiënten waren niet eerder met azolen

Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering

Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden

Datum
5 oktober 2010

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

behandeld. Dezelfde mutaties zijn ook in *A. fumigatus* in de landbouw aangetroffen. Omdat overdracht van mens op mens zelden voorkomt, duidt dit erop dat de infecties veroorzaakt zijn door stammen die buiten de nog niet met azolen behandelde patiënt resistent geworden zijn. Bewezen is echter nog niet dat het gebruik in de agrarische sector hieraan ten grondslag ligt. In hoeverre het gebruik van azolen als biocide in desinfectiemiddelen bijdraagt aan de algehele problematiek is niet bekend. Attributie van de in patiënten met aspergillose aangetroffen resistentie is daarom noodzakelijk.

In 2002 concludeerde het Scientific Steering Committee (SSC) van de EU Commissie dat de resistentie van pathogene schimmels tegen azolen geen gezondheidsprobleem vormde, omdat de frequentie van resistentie niet verder toenam en omdat in de humane gezondheidszorg geen stammen gevonden werden die in de agrarische sector resistent waren geworden. Wel beval het SSC aan de situatie te blijven monitoren en onderzoek te doen op epidemiologisch en laboratoriumniveau. Precies die twee methoden liggen ten grondslag aan het artikel in Lancet Infectious Diseases waar de vraag van de ministeries van LNV en VROM uit voortvloeit. De conclusie van het SSC uit 2002 dat resistentie van pathogene schimmels tegen azolen geen bedreiging vormt voor de humane gezondheid wordt ontkracht door de ontwikkelingen sindsdien. In zijn rapport heeft het SSC met deze mogelijkheid al rekening gehouden en aanbevelingen gedaan die voor de huidige situatie relevant zijn. In lijn met deze aanbevelingen volgt hieronder een voorstel voor onderzoek dat de basis kan vormen voor te nemen beleidsmaatregelen.

Onderzoek

Kunt u een onderzoeksproject schetsen dat de benodigde kennis op kan leveren?

De eerste van de bovengenoemde hoofdvragen kan uitgewerkt worden in twee lijnen van onderzoek:

1. een laboratorium- en veldonderzoek naar de opbouw van resistentie van pathogene schimmels tegen azolen.
2. onderzoek naar de overdracht van resistentiegenen van *A. fumigatus* van de agrarische en andere relevante sectoren naar de humane sector (geïnfecteerde patiënten) en de kosten die daar uit voortvloeien.

Het laboratoriumonderzoek zou zich moeten richten op verwerving van resistentie tegen azolen door schimmels. In eerste instantie zou moeten worden uitgezocht of de klinische stammen overeenkomen met die uit het veld en of de resistentie door dezelfde mutaties wordt veroorzaakt. Vervolgens hoe vaak hetzelfde resistentie mechanisme wordt geselecteerd en in hoeverre de verworven resistentie vermindert wanneer de selectiedruk wordt weggenomen. Andere vragen zijn tegen welke azolen er resistentie is en in het bijzonder of deze alleen in de landbouw toegepast worden of ook in huishoudelijke producten zoals desinfectiemiddelen, antischimmelcrèmes, zeep, shampoo, cosmetica, drukinkt, verf en antischimmelsprays. Een veldonderzoek zou vervolgens kunnen nagaan in hoeverre de bevindingen uit het laboratoriumonderzoek passen bij de situatie in de landbouw.

Het tweede deel van de eerste hoofdvraag kan uit gewerkt worden met behulp van epidemiologische methodiek. Deze lijn van onderzoek moet zich richten op alle gegevens die een verband tussen de landbouw en de humane sector kunnen bevestigen of ontkrachten. Op zich is een sterke overeenkomst tussen een resistentie veroorzakende mutatie die buiten het ziekenhuis is opgetreden en

**Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden**

Datum
5 oktober 2010

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

dezelfde mutatie in patiënten nog geen bewijs voor een causaal verband. Afhankelijk van hoe sterk de overeenkomst is en of er aanvullende gegevens in dezelfde richting wijzen, kan dit toch voldoende onderbouwing zijn voor het overwegen van maatregelen. Het is wenselijk te inventariseren welke routes van blootstelling de grootste bijdrage leveren: rechtstreekse blootstelling aan bronnen op relatief korte afstand of indirecte blootstelling aan veel verder gelegen bronnen door verspreiding van de schimmel over grote afstand met de wind.

De tweede hoofdvraag is economisch van aard. Als bepaald is dat er een verband is tussen resistentie die geselecteerd is buiten de humane gezondheidszorg en humane ziektekosten, dan is de eerste vraag hoeveel die kosten, in de breedste zin van het woord, zijn. Het betreft alle extra kosten van behandeling van patiënten die aspergillose oplopen met een resistente stam, in vergelijking met een gevoelige stam en de verloren gezonde levensjaren als gevolg van therapiefalen. De tweede vraag wordt vervolgens hoe de kosten van effectieve maatregelen zich verhouden tot die extra zorgkosten en het verlies aan levensjaren. De kosten van maatregelen bestaan uit hogere kosten voor alternatieve bestrijdingsmiddelen, oogstverliezen en andere producten die verloren gaan doordat schimmelinfecties niet meer bestreden kunnen worden of kwaliteitsvermindering van producten die nog wel op de markt gebracht kunnen worden. Het is uiteraard weinig zinvol de landbouwsector of andere relevante sectoren hoge kosten te laten maken als de vermindering van de ziektelast niet op zijn minst evenredig is.

Hoogachtend,

Prof. dr. E.G. Schouten
Directeur bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering

Bijlagen: 3

**Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden**

Datum
5 oktober 2010

Onze referentie
nVWA/BuRO/2010/22718

Bijlagen

1. Science: 326 pagina 1173, 27 november 2009
2. The Lancet Infectious Diseases 7 pagina's 789-95 2009
3. Prof. Dr. P.E. Verweij: Azool resistentie in Aspergillus fumigatus in Nederland
Notitie in antwoord op vragen van het bureau Risicobeoordeling en
Onderzoeksprogrammering

**Bureau Risicobeoordeling
en
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over resistentie van
Aspergillus fumigatus tegen
azool fungiciden**

Datum

5 oktober 2010

Onze referentie

nVWA/BuRO/2010/22718