

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Bezoekadres

Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Kenmerk

1256353-170151-VGP

Bijlage(n)

3

Uw brief

Datum 4 december 2017
Betreft Triazolenresistentie *Aspergillus*

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Geachte voorzitter,

Mede namens de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en de
Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat doe ik u hierbij het rapport
'Triazolenresistentie bij *Aspergillus*' van het Radboudumc, Wageningen Universiteit
(WU) en het Centrum voor Landbouw en Milieu (CLM) toekomen. Tevens bied ik u
het beleidsadvies van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
aan waarin aanbevelingen worden gedaan op basis van de uitkomsten van het
onderzoek naar de voor triazolen resistente schimmel *Aspergillus fumigatus*
(hierna: *Aspergillus*).

Aanleiding

Aspergillus fumigatus is een schimmelsoort die veelvuldig voorkomt in het milieu
en kan longinfecties veroorzaken bij ernstig zieke mensen met een verzwakt
immuunsysteem. Triazolen zijn belangrijk voor de bestrijding van
schimmelinfecties bij de mens. In de afgelopen jaren is er een toename
waargenomen van resistentie (vermindering van gevoeligheid) tegen triazolen bij
Aspergillus.

Op 18 februari 2014 heeft het kabinet uw Kamer een reactie gestuurd op het
rapport «Resistentieontwikkeling van *Aspergillus fumigatus* tegen triazolen door
gebruik van biociden en gewasbeschermingsmiddelen» van Royal HaskoningDHV
(Kamerstuk 27 858, nr. 229). Het kabinet geeft hierin aan dat met het RIVM
overlegd zal worden over de onderzoeksaanbevelingen uit het rapport. In de brief
van 17 april 2014 (Kamerstuk 27 858, nr. 264) heeft het kabinet de Kamer laten
weten dat er een onderzoek onder leiding van het RIVM zal worden uitgevoerd
over de relatie tussen het gebruik van (tri)azolen en het ontstaan en overleven
van resistente schimmelstammen. Over de start van dit onderzoek is uw Kamer
geïnformeerd in de brief van het 13 mei 2016 (Kamerstuk 27 858, nr. 365). De
eerste fase van dit onderzoek is inmiddels afgerond en heeft geresulteerd in
bijgaand rapport.

Onderzoek fase I

Het doel van het onderzoek was de kennis met betrekking tot het ontwikkelen,
voortbestaan en verspreiden van resistente stammen van de schimmel *Aspergillus*
te vergroten, zodat zicht ontstaat op effectieve handelingsperspectieven. Dit
onderzoek is opgesplitst in twee fasen. In opdracht van het Ministerie van

Volksgesondheid, Welzijn en Sport is in mei 2015 het fase I onderzoek van start gegaan dat werd uitgevoerd door het Radboudumc, WU en het CLM. Het RIVM trad op als gedelegeerd opdrachtgever. In dit onderzoek is de hypothese onderzocht dat er specifieke locaties zijn in het milieu waar de omstandigheden zodanig zijn dat resistentie zich kan ontwikkelen, overleven en verspreiden. Deze specifieke plekken worden in het onderzoek 'hotspots' genoemd. In samenspraak met een internationale groep van experts zijn criteria opgesteld om deze plekken te identificeren. De experts hebben op basis van deze criteria de 12 meest waarschijnlijke 'hotspots' geselecteerd voor verder onderzoek. Dit sluit niet uit dat er nog meer of andere locaties zijn die aan de criteria voldoen en dat er dus nog meer specifieke plekken zijn waar de resistente *Aspergillus* zich kan ontwikkelen en kan overleven. Uit metingen is gebleken dat op drie van deze locaties in compost waarin azolen aanwezig zijn bij herhaling een hoog gehalte aan resistente *Aspergillus* is aangetroffen. Het gaat om compost van afval in de bloembollenteelt, opslag van gemengde houtafvalsnippers en compost van industrieel verwerkt groenafval (snoei-, maai- en bladafval). Het afval uit de GFT-container waar weinig of geen resistente *Aspergillus* is gevonden wordt hier dus niet onder verstaan.

Het onderzoek toont aan dat compostering van organisch afval in aanwezigheid van azolen het risico van resistentievorming met zich mee brengt. De wijze van composteren lijkt daarbij invloed te hebben op het overleven van (resistente) *Aspergillus*.

Tevens zijn er voor dit onderzoek laboratoriumproeven uitgevoerd om het proces van resistentieselectie beter te begrijpen. De laboratoriumanalyses van bloembollencompost laten zien dat *Aspergillus* steeds nieuwe mutaties kan vormen die tot resistentie leiden in compost waarin azolen aanwezig zijn. Ook blijkt uit de laboratoriumanalyses dat er fungiciden (schimmelwerende middelen, waaronder (tri)azolonen) zijn die geen resistentie veroorzaken tegen medische triazolonen.

Er is verder gekeken naar de geografische verspreiding van patiënten met een infectie met resistente *Aspergillus* door monitoring van patiënten in een nationaal netwerk van UMCS. Hieruit komt naar voren dat de aanwezigheid van resistentie verschilt per UMC en dat gemiddeld over alle deelnemende UMCS een lichte toename wordt gezien over de jaren 2013 tot 2016. Deze monitoring wordt jaarlijks gerapporteerd in het Nethmap rapport.

Aanbevelingen RIVM

Op basis van de onderzoeksresultaten heeft het RIVM een aantal aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen zijn:

- 1) verder te onderzoeken of en hoe mensen besmet worden door sporen uit "hotspots".
- 2) de behandeling van organisch afval onder de loep te nemen en mogelijk aan te passen, zodat de groeiomstandigheden voor *Aspergillus* minder gunstig worden.
- 3) verschillende vormen van schimmelbeheersing toe te passen in productieketens waar hotspots deel van uit maken, voorafgaand aan de toepassing van azolen.
- 4) bij de inzet van fungiciden te streven naar gebruik van stoffen die effectief zijn tegen het doelorganisme én geen of een geringe selectiedruk uit oefenen op *Aspergillus*.

Vervolgstappen

Het kabinet neemt het probleem van triazolenresistentie bij ernstig zieke patiënten met een Aspergillus infectie zeer serieus. Daarom zal het kabinet de aanbevelingen van het RIVM meenemen in zijn overwegingen ten aanzien van de vervolgmaatregelen.

In mei 2016 is er in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken een vervolgonderzoek (fase II) gestart, gecoördineerd door het RIVM. Daarbij wordt onder andere gekeken naar het composteringsproces in een experimentele laboratoriumopzet. Tevens wordt gekeken naar de aanwezigheid en ontwikkeling van de resistente schimmel gedurende het jaar. Dit onderzoek loopt tot medio 2018 en zal naar verwachting aanvullende informatie leveren over de factoren die resistentievorming bij Aspergillus beïnvloeden.

Na afronding hiervan zal u nader worden geïnformeerd over de vervolgstappen. De uitkomsten van beide fasen van het onderzoek zullen aangrijpingspunten geven voor praktische maatregelen die de ontwikkeling en de verspreiding van resistente Aspergillus kunnen verminderen.

Ondertussen zal ik - conform het advies van het RIVM - samen met mijn collega's van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en Infrastructuur en Waterstaat in gesprek gaan met de betrokken sectoren over de resultaten van dit onderzoek om te kijken welke maatregelen zij nu al zelf kunnen treffen. In juli heeft er reeds een eerste oriënterend gesprek met de Koninklijke Algemene Vereniging voor Bloembollencultuur (KAVB), de branchevereniging van de bloembollensector plaatsgevonden. De KAVB is bereid mee te denken over mogelijke maatregelen die kunnen leiden tot verminderde resistentie van Aspergillus in de bloembollenteelt.

Daarnaast heeft het RIVM in overleg met vertegenwoordigers van diverse UMCs en medische instellingen een advies opgesteld over de surveillance en diagnostiek van infecties met Aspergillus en triazolenresistentie. Het advies voeg ik bij deze brief. Ik heb het RIVM gevraagd het initiatief te nemen om met een expertgroep de geadviseerde verbetering van de landelijke surveillance uit te werken. Ik heb hen daarnaast gevraagd samen met het RadboudUMC een voorstel uit te werken voor de geadviseerde verbetering van de diagnostiek van resistente Aspergillose.

Hoogachtend,

de minister voor Medische Zorg
en Sport,

Bruno Bruins

Kenmerk

1256353-170151-VGP